

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
9. Oktober 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/082290 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/517,  
C07D 239/94, 405/12, 401/12, 413/12, 403/12, 498/08,  
491/08, A61P 35/00

Laupheim (DE). SOLCA, Flavio [CH/AT]; Gesslgasse  
10/6, A-1230 Wien (AT).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/03062

(22) Internationales Anmeldedatum:  
25. März 2003 (25.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 14 412.5 30. März 2002 (30.03.2002) DE  
102 31 711.9 13. Juli 2002 (13.07.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH  
& CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim  
am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

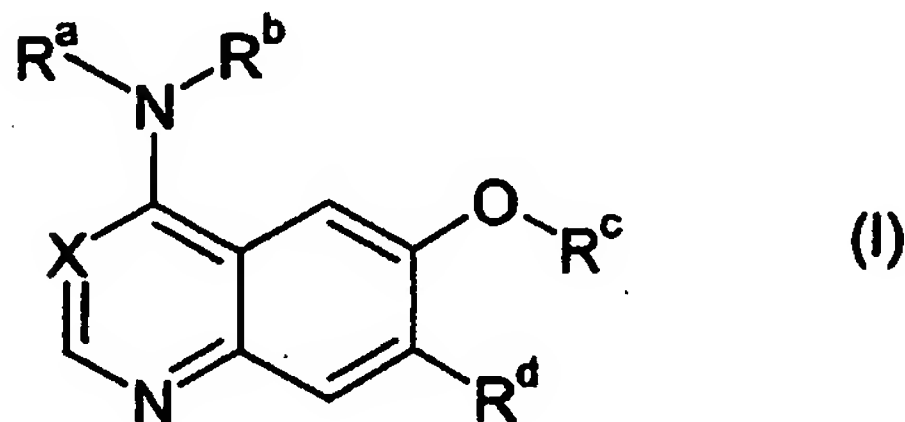
Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HIMMELSBACH,  
Frank [DE/DE]; Ahornweg 16, 88441 Mittelbiberach  
(DE). JUNG, Birgit [DE/DE]; Schossäcker 9, 88471

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 4-(N-PHENYLAMINO)-QUINAZOLINES / QUINOLINES AS TYROSINE KINASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: 4-(N-PHENYLAMINO)-CHINAZOLINE/CHINOLINE ALS TYROSINKINASEINHIBITOREN



(57) Abstract: The invention relates to the bicyclic heterocycles of the general formula (I), wherein R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> and X are defined as in claim 1, the tautomers, stereoisomers, mixtures and salts thereof, especially the physiologically acceptable salts thereof with inorganic or organic acids, which have valuable pharmacological properties, especially an inhibitory effect on tyrosine kinase-mediated signal transduction. The invention also relates to the use of the bicyclic heterocycles in the treatment of diseases, especially cancer diseases and of benign prostate hyperplasia (BPH), of diseases of the lung and the respiratory system, and further to the production of the bicyclic heterocycles.

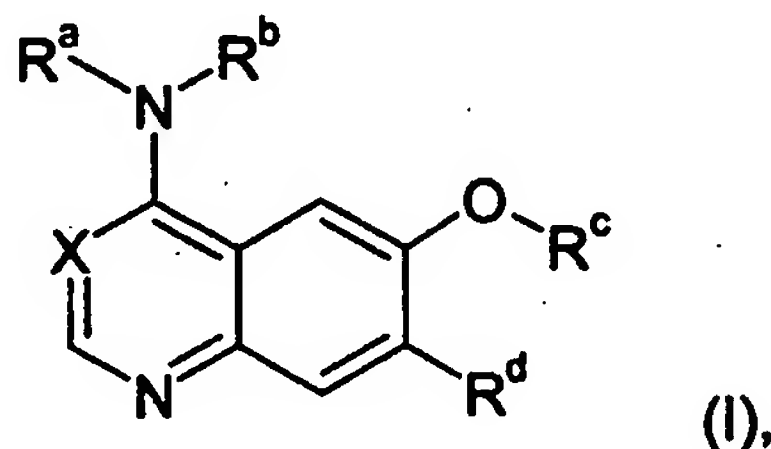
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft bi-  
cyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel (I), in der R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere,  
deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder  
organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch  
Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrank-  
ungen sowie der benignen Prostatahyperplasie (BPH), von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

WO 03/082290 A1

BEST AVAILABLE COPY

## 4 - (N-PHENYLAMINO) -CHINAZOLINE/CHINOLINE ALS TYROSINKINASEINHIBITOREN

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind bicyclische Heterocyklen der allgemeinen Formel



- 10 deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen  
15 sowie der benignen Prostatahyperplasie (BPH), von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

- 20  $R^a$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe,

$R^b$  eine Phenyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste  $R^1$  bis  $R^3$  substituiert ist, wobei

- 25  $R^1$  und  $R^2$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Hydroxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-,  $C_{2-3}$ -Alkenyl- oder  $C_{2-3}$ -Alkynylgruppe,

- 30 eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine Heteroaryl-, Heteroaryloxy-, Heteroarylmethyl- oder Heteroarylmethoxygruppe,

5 eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe oder eine Cyano-, Nitro- oder Aminogruppe, und

10  $R^3$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe darstellen,

$R^6$  eine Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, die jeweils durch eine Gruppe  $R^4$ -N- $R^5$  substituiert ist, wobei

15  $R^4$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe und

$R^5$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

20 eine Aminocarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)aminocarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Homopiperidin-1-ylcarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, 4- $C_{1-3}$ -Alkyl-piperazin-1-ylcarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Homopiperazin-1-ylcarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl- oder eine 4- $C_{1-3}$ -Alkyl-homopiperazin-1-ylcarbonyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,

30 eine Hydroxy- $C_{2-4}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyloxy- $C_{2-4}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkyloxy-carbonylamino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Amino- $C_{2-4}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)amino- $C_{2-4}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylcarbonylamino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Aminocarbonylamino- $C_{2-4}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonylamino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)amino-carbonylamino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Piperidin-1-ylcarbonylamino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Morpholin-4-ylcarbonylamino- $C_{2-4}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl- $C_{2-4}$ -alkyl- oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonylamino- $C_{2-4}$ -alkylgruppe,

5 eine (2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, (2-Oxopiperidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, (3-Oxo-morpholin-4-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, (2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, (2-Oxo-3-C<sub>1-3</sub>-alkyl-imidazolidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, (2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkyl- oder eine (2-Oxo-3-C<sub>1-3</sub>-alkyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkylgruppe,

10 eine C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-, Chlor-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl-, Brom-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl-, Amino-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl-, (Pyrrolidin-1-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl-, (Piperidin-1-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl-, (Homopiperidin-1-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl-, (Morpholin-4-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl-, (Homomorpholin-4-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl-, (Piperazin-1-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl-, (4-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-piperazin-1-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl-, (Homopiperazin-1-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl- oder eine (4-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-homopiperazin-1-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonylgruppe,

15 eine C<sub>1-4</sub>-Alkyloxycarbonylgruppe,

20 eine Formyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl-, Tetrahydrofuranylcarbonyl-, Tetrahydropyranylcarbonyl-, Amino-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl-, (Homopiperidin-1-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl-, (Homomorpholin-4-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl-, (Piperazin-1-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl-, (4-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-piperazin-1-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl-, (Homopiperazin-1-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl-, (4-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-homopiperazin-1-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl- oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonylgruppe,

30 eine Cyano-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl-, (C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>2-4</sub>-alkyl)aminocarbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-C<sub>2-4</sub>-alkyl)aminocarbonyl-, Arylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Homopiperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonyl-,



Homopiperazin-1-ylcarbonyl-, 4-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-homopiperazin-1-ylcarbonyl-,  
Aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-sulfonyl-,  
Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-ylsulfonyl-, Homopiperidin-1-ylsulfonyl-,  
Morpholin-4-ylsulfonyl-, Homomorpholin-4-ylsulfonyl-, Piperazin-1-ylsulfonyl-, 4-  
5 C<sub>1-3</sub>-Alkyl-piperazin-1-ylsulfonyl-, Homopiperazin-1-ylsulfonyl- oder eine 4-  
C<sub>1-3</sub>-Alkyl-homopiperazin-1-ylsulfonylgruppe darstellen,

eine Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, die jeweils durch eine Gruppe R<sup>6</sup>  
substituiert ist, wobei

10

R<sup>6</sup> eine 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-, 2-Oxopiperidin-1-yl-, 3-Oxo-morpholin-4-yl-, 2-  
Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-3-C<sub>1-3</sub>-alkyl-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-hexahydro-  
pyrimidin-1-yl- oder eine 2-Oxo-3-C<sub>1-3</sub>-alkyl-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe  
darstellt,

15

eine Azetidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R<sup>5</sup> substituiert ist, wobei R<sup>5</sup>  
wie vorstehend erwähnt definiert ist,

20

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R<sup>5</sup> substituiert ist, wobei R<sup>5</sup>  
wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R<sup>5</sup> substituiert ist, wobei R<sup>5</sup>  
wie vorstehend erwähnt definiert ist,

25

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R<sup>5</sup> substituiert ist, wobei R<sup>5</sup>  
wie vorstehend erwähnt definiert ist,

oder eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-yl-  
gruppe,

30

R<sup>d</sup> ein Wasserstoffatom oder ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Hydroxygruppe,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyloxygruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methoxygruppe,

5 eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyloxygruppe,

eine C<sub>2-4</sub>-Alkyloxygruppe, die durch einen Rest R<sup>6</sup> oder R<sup>7</sup> substituiert ist, wobei

R<sup>6</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist und

10

R<sup>7</sup> eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyloxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo-

15

[3.2.1]oct-3-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-piperazin-1-yl-, Homopiperazin-1-yl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl-homopiperazin-1-ylgruppe, oder

eine Formylamino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, C<sub>1-4</sub>-Alkyloxy-carbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-

20

Alkylaminocarbonylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-, Piperidin-1-ylcarbonylamino-, Piperazin-1-ylcarbonylamino-, 4-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonylamino-, Morpholin-4-ylcarbonylamino- oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonylamino-Gruppe darstellt,

25 eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyloxy- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxygruppe,

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy- oder Tetrahydropyran-4-yloxy-  
gruppe,

30 eine Tetrahydrofuranyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy- oder Tetrahydropyranyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxygruppe,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, die durch eine in 1-Stellung durch den Rest R<sup>8</sup> substituierte Pyrrolidiny-, Piperidiny- oder Homopiperidinygruppe substituiert ist, wobei

$R^8$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe darstellt,

oder eine  $C_{1-4}$ -Alkoxygruppe, die durch eine in 4-Stellung durch den Rest  $R^8$  substituierte Morpholinygruppe substituiert ist, wobei  $R^8$  wie vorstehend erwähnt  
5 definiert ist, und

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom bedeuten, und

10 wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen jeweils eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die durch  $R^9$  mono- oder disubstituiert ist, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

$R^9$  ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder eine  
15  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Difluor-methoxy-, Trifluormethoxy- oder Cyanogruppe darstellt,

unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyridyl-, Pyridaziny-, Pyrimidiny- oder Pyrazinygruppe zu  
20 verstehen ist, wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen jeweils durch den Rest  $R^9$  mono- oder disubstituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und  $R^9$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

die vorstehend erwähnten Pyrrolidiny-, Piperidiny-, Piperaziny- und  
25 Morpholinygruppen jeweils durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein können, und

soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

30

mit der Maßgabe, daß die Verbindung 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin ausgeschlossen ist.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

$R^a$  ein Wasserstoffatom,

$R^b$  eine durch die Reste  $R^1$  bis  $R^3$  substituierte Phenylgruppe, wobei

5

$R^1$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Ethinylgruppe,

10

eine Phenyloxy- oder Phenylmethoxygruppe, wobei der Phenylteil der vorstehend erwähnten Gruppen gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Chloratom substituiert ist, oder

15

eine Pyridyloxy- oder Pyridinylmethoxygruppe, wobei der Pyridinylteil der vorstehend erwähnten Gruppen gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert ist,

$R^2$  ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom oder eine Methylgruppe und

20

$R^3$  ein Wasserstoffatom darstellen,

$R^c$  eine Cyclopentylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Gruppe  $R^4$ -N- $R^5$  substituiert ist, wobei

25

$R^4$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe und

$R^5$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

30

eine Aminocarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)aminocarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, 4- $C_{1-3}$ -Alkyl-piperazin-1-ylcarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,

eine Hydroxy-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyloxy-carbonylamino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, Amino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, Aminocarbonylamino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonylamino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonylamino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>2-4</sub>-alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>2-4</sub>-alkylgruppe,

eine (2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, (2-Oxopiperidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, (3-Oxo-morpholin-4-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, (2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, (2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, (2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkyl- oder (2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkylgruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, Chlor-C<sub>2-4</sub>-alkylsulfonyl-, Brom-C<sub>2-4</sub>-alkylsulfonyl-, Amino-C<sub>2-4</sub>-alkylsulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>2-4</sub>-alkylsulfonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>2-4</sub>-alkylsulfonyl-, (Pyrrolidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkylsulfonyl-, (Piperidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkylsulfonyl- oder (Morpholin-4-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkylsulfonylgruppe,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyloxy-carbonylgruppe,

eine Formyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-, Tetrahydrofuranylcabonyl-, Tetrahydropyranylcabonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-, 4-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl- oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylgruppe,

eine Cyano-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl-, (C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>2-4</sub>-alkyl)aminocarbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>2-4</sub>-alkyl)aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-morpholin-4-ylcarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)morpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl-,



Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-piperazin-1-ylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-sulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-ylsulfonyl- oder eine Morpholin-4-ylsulfonylgruppe darstellen, oder

5 eine Cyclopentylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Gruppe R<sup>6</sup> substituiert ist, wobei

R<sup>6</sup> eine 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-, 2-Oxopiperidin-1-yl-, 3-Oxo-morpholin-4-yl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-hexahydro-pyrimidin-1-yl- oder eine 2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe darstellt,

10

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe R<sup>4</sup>-N-R<sup>5</sup> substituiert ist, wobei R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

15

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe R<sup>6</sup> substituiert ist, wobei R<sup>6</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R<sup>5</sup> substituiert ist, wobei R<sup>5</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

20

eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R<sup>5</sup> substituiert ist, wobei R<sup>5</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R<sup>5</sup> substituiert ist, wobei R<sup>5</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

25

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe,

R<sup>d</sup> ein Wasserstoffatom,

30

eine C<sub>1-3</sub>-Alkyloxygruppe,

eine Methoxygruppe, die durch ein bis drei Fluoratome substituiert ist,

eine Ethyloxygruppe, die in 2-Stellung durch einen Rest  $R^6$  oder  $R^7$  substituiert ist, wobei  $R^6$  wie vorstehend erwähnt definiert ist und

5  $R^7$  eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkyloxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Piperazin-1-yl- oder eine 4- $C_{1-3}$ -Alkyl-piperazin-1-ylgruppe, oder

10 eine Formylamino-,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonylamino-,  $C_{1-3}$ -Alkyloxy- $C_{1-3}$ -alkyl-carbonylamino-,  $C_{1-4}$ -Alkyloxycarbonylamino-, Aminocarbonylamino-,  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)aminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-, Piperidin-1-ylcarbonylamino-, Piperazin-1-ylcarbonylamino-, 4- $C_{1-3}$ -Alkyl-piperazin-1-ylcarbonylamino- Morpholin-4-ylcarbonylamino- oder  
15 eine  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonylamino-Gruppe darstellt,

eine Propyloxygruppe, die in 3-Stellung durch einen Rest  $R^6$  oder  $R^7$  substituiert ist, wobei  $R^6$  und  $R^7$  wie vorstehend erwähnt definiert sind, oder

20 eine Butyloxygruppe, die in 4-Stellung durch einen Rest  $R^6$  oder  $R^7$  substituiert ist, wobei  $R^6$  und  $R^7$  wie vorstehend erwähnt definiert sind, und

X ein Stickstoffatom bedeuten,

25 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

30 Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

$R^a$  ein Wasserstoffatom,

R<sup>b</sup> eine 3-Ethynylphenyl-, 3-Bromphenyl-, 3,4-Difluorphenyl- oder 3-Chlor-4-fluorphenylgruppe,

eine 3-Chlor-4-benzyloxy-phenyl-, 3-Chlor-4-[(3-fluor-benzyl)oxy]-phenyl-, 4-(Pyridin-3-yloxy)-phenyl-, 4-[(6-Methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl-, 3-Methyl-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl-, 3-Methyl-4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl-, 3-Chlor-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl- oder 3-Chlor-4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl-Gruppe,

R<sup>c</sup> eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe R<sup>4</sup>-N-R<sup>5</sup> substituiert ist, wobei

R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe und

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Aminocarbonylmethyl-, Methylaminocarbonylmethyl-, Dimethylaminocarbonylmethyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl-, Piperidin-1-ylcarbonylmethyl-, Piperazin-1-ylcarbonylmethyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonylmethyl-, Morpholin-4-ylcarbonylmethyl-, 2-(Morpholin-4-ylcarbonyl)ethyl- oder 3-(Morpholin-4-ylcarbonyl)propylgruppe,

eine Ethyl-, Propyl-, 2-Hydroxyethyl-, 3-Hydroxypropyl-, 2-Methoxyethyl-, 3-Methoxypropyl-, 2-(Butyloxycarbonylamino)-ethyl-, 2-Aminoethyl-, 3-Aminopropyl-, 2-(Acetylamino)ethyl-, 3-(Acetylamino)propyl-, 2-(Ethylcarbonylamino)ethyl-, 3-(Ethylcarbonylamino)propyl-, 2-(Propylcarbonylamino)ethyl-, 3-(Propylcarbonylamino)propyl-, 2-(Ethylaminocarbonylamino)ethyl-, 3-(Ethylaminocarbonylamino)propyl-, 2-(Dimethylaminocarbonylamino)ethyl-, 3-(Dimethylaminocarbonylamino)propyl-, 2-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)ethyl-, 3-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)propyl-, 2-(Methylsulfonyl)ethyl-, 3-(Methylsulfonyl)propyl-, 2-(Methylsulfonylamino)ethyl- oder eine 3-(Methylsulfonylamino)propylgruppe,

eine 2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)ethyl-, 2-(2-Oxopiperidin-1-yl)ethyl-, 2-(3-Oxomorpholin-4-yl)ethyl-, 2-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)ethyl-, 2-(2-Oxo-3-methylimidazolidin-1-yl)ethyl-, 2-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)ethyl- oder eine 2-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)ethylgruppe,

5 eine 3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)propyl-, 3-(2-Oxopiperidin-1-yl)propyl-, 3-(3-Oxo-morpholin-4-yl)propyl-, 3-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)propyl-, 3-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)propyl-, 3-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)propyl- oder eine 3-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)propylgruppe,

eine Methylsulfonyl-, Ethylsulfonyl-, 3-Chlorpropylsulfonyl-, 2-(Morpholin-4-yl)-ethylsulfonyl- oder eine 3-(Morpholin-4-yl)-propylsulfonylgruppe,

10 eine Propyloxycarbonyl- oder Butyloxycarbonylgruppe,

eine Formyl-, Acetyl-, Ethylcarbonyl-, Propylcarbonyl-, Methoxyacetyl-, (2-Methoxyethyl)carbonyl-, (3-Methoxypropyl)carbonyl-, Tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl-, Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl-, Aminoacetyl-, Methylaminoacetyl-,  
15 Dimethylaminoacetyl-, Morpholin-4-ylacetyl-, [2-(Morpholin-4-yl)ethyl]carbonyl-, [3-(Morpholin-4-yl)propyl]carbonyl- oder eine Methylsulfonylacetylgruppe,

eine Cyano-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Propylaminocarbonyl-, (2-Methoxyethyl)aminocarbonyl-, N-Methyl-N-(2-methoxyethyl)-aminocarbonyl-,  
20 (3-Methoxypropyl)aminocarbonyl-, N-Methyl-N-(3-methoxypropyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Methylmorpholin-4-ylcarbonyl-, 2,6-Dimethylmorpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl-, 8-  
25 Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl- oder eine Morpholin-4-ylsulfonylgruppe darstellen,

30 eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe R<sup>6</sup> substituiert ist, wobei

$R^6$  eine 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-, 2-Oxopiperidin-1-yl-, 3-Oxo-morpholin-4-yl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl- oder eine 2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe darstellt,

5 eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest  $R^5$  substituiert ist, wobei  $R^5$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest  $R^5$  substituiert ist, wobei  $R^5$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

10

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest  $R^5$  substituiert ist, wobei  $R^5$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe,

15

$R^d$  ein Wasserstoffatom,

eine Methoxy-, Difluormethoxy- oder Ethyloxygruppe,

20 eine Ethyloxygruppe, die in 2-Stellung durch einen Rest  $R^6$  oder  $R^7$  substituiert ist, wobei  $R^6$  wie vorstehend erwähnt definiert ist und

25  $R^7$  eine Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Amino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methylpiperazin-1-yl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylgruppe, oder

30 eine Acetylamino-, Ethylcarbonylamino-, Propylcarbonylamino-, Butylcarbonylamino-, Methoxyacetylamino-, Butyloxycarbonylamino-, Ethylaminocarbonylamino-, Dimethylaminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-, Piperidin-1-ylcarbonylamino-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-, Methylsulfonylamino-, Ethylsulfonylamino- oder Butylsulfonylamino-Gruppe darstellt,



eine Propyloxygruppe, die in 3-Stellung durch einen Rest  $R^6$  oder  $R^7$  substituiert ist, wobei  $R^6$  und  $R^7$  wie vorstehend erwähnt definiert sind, oder

- 5 eine Butyloxygruppe, die in 4-Stellung durch einen Rest  $R^6$  oder  $R^7$  substituiert ist, wobei  $R^6$  und  $R^7$  wie vorstehend erwähnt definiert sind, und

X ein Stickstoffatom bedeuten,

- 10 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

- 15 Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

$R^a$  ein Wasserstoffatom,

- 20  $R^b$  eine 3-Bromphenyl-, 3,4-Difluorphenyl-, 3-Chlor-4-fluor-phenyl- oder eine 3-Ethynylphenylgruppe, oder

- eine 3-Chlor-4-benzyloxy-phenyl-, 3-Chlor-4-[(3-fluorbenzyl)oxy]-phenyl-, 4-(Pyridin-3-yloxy)-phenyl-, 4-[(6-Methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl-, 3-Methyl-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl-, 3-Methyl-4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl-, 3-Chlor-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl- oder 3-Chlor-4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl-Gruppe,
- 25

$R^c$  eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, Acetylamino-, tert.-Butyloxycarbonylamino- oder Methylsulfonylamino-Gruppe substituiert ist,

30

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Amino-, Methylamino-, Ethylamino-, Dimethylamino-, Aminocarbonylmethylamino-, Methylaminocarbonylmethylamino-, Dimethylaminocarbonylmethylamino-, Morpholin-4-ylcarbonylmethylamino-, [3-(Morpholin-4-ylcarbonyl)propyl]amino-, [2-(Methylsulfonyl)ethyl]amino-, [3-

(Methylsulfonyl)propyl]amino- oder [2-(Methylsulfonylamino)ethyl]amino-Gruppe substituiert ist,

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine [2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)ethyl]amino-, [2-(2-Oxopiperidin-1-yl)ethyl]amino-, [2-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)ethyl]amino-, [2-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)ethyl]amino-, [2-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)ethyl]amino- oder [2-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)ethyl]amino-Gruppe substituiert ist,

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine [3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)propyl]amino-, [3-(2-Oxopiperidin-1-yl)propyl]amino-, [3-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)propyl]amino-, [3-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)propyl]amino-, [3-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)propyl]amino- oder [3-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)propyl]amino-Gruppe substituiert ist,

15

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Acetylamino-, N-(Acetyl)-methylamino-, Aminomethylcarbonylamino-, Methylaminomethylcarbonylamino-, Dimethylaminomethylcarbonylamino-, Morpholin-4-ylmethylcarbonylamino-, Methoxyacetylamino-, N-(Methoxyacetyl)-methylamino-, Tetrahydropyran-4-ylcarbonylamino-, N-(Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl)-methylamino-, tert.-Butyloxycarbonylamino-, N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-methylamino-, Aminocarbonylamino-, Methylaminocarbonylamino-, N-(Ethylaminocarbonyl)-methylamino-, Dimethylaminocarbonylamino-, N-(Dimethylaminocarbonyl)-methylamino-, N-(Piperidin-1-ylcarbonyl)-methylamino-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-, N-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-methylamino- oder N-(4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl)-methylamino-Gruppe substituiert ist,

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-, 2-Oxopiperidin-1-yl-, 3-Oxo-morpholin-4-yl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl- oder eine 2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl-Gruppe substituiert ist,

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Methylsulfonylamino-, N-(Methylsulfonyl)-methylamino-, Ethylsulfonylamino-, N-(Ethylsulfonyl)-methylamino-,

Dimethylaminosulfonylamino-, N-(Dimethylaminosulfonyl)-methylamino-, Morpholin-4-ylsulfonylamino-, N-(Morpholin-4-ylsulfonyl)-methylamino- 3-Chlorpropylsulfonylamino-, [2-(Morpholin-4-yl)-ethyl]sulfonylamino- oder [3-(Morpholin-4-yl)-propyl]sulfonylamino-gruppe substituiert ist,

5

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe,

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, Acetyl-, Methoxyacetyl-, tert.-Butyloxycarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

10

eine Piperidin-3-ylgruppe,

eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, Acetyl-, Methoxyacetyl-, tert.-Butyloxycarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

15

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, 2-Hydroxyethyl-, 2-Methoxyethyl-, 3-Methoxypropyl-, 2-(Methylsulfonyl)-ethyl-, 3-(Methylsulfonyl)-propyl-, 2-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-ethyl-, 2-Aminoethyl-, 2-(Acetylamino)-ethyl-, 2-(Ethylcarbonylamino)-ethyl-, 2-(Propylcarbonylamino)-ethyl-, 2-(Ethylaminocarbonylamino)-ethyl-, 2-(Dimethylaminocarbonylamino)-ethyl-, 2-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)-ethyl-, 3-(Acetylamino)-propyl-, 3-(Ethylcarbonylamino)-propyl-, 3-(Propylcarbonylamino)-propyl-, 3-(Ethylaminocarbonylamino)-propyl-, 3-(Dimethylaminocarbonylamino)-propyl-, 3-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)-propyl-, 2-(Methylsulfonylamino)-ethyl-, 3-(Methylsulfonylamino)-propyl-, (Aminocarbonyl)methyl-, (Methylaminocarbonyl)methyl-, (Dimethylaminocarbonyl)methyl-, (Pyrrolidin-1-ylcarbonyl)methyl-, (Morpholin-4-ylcarbonyl)methyl-, 2-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-ethyl- oder 3-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-propyl-Gruppe substituiert ist,

20

25

30

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine 2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-ethyl-, 2-(2-Oxopiperidin-1-yl)-ethyl-, 2-(3-Oxomorpholin-4-yl)-ethyl-, 2-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-ethyl-, 2-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-ethyl-, 2-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyl- oder 2-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyl-Gruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine 3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl-, 3-(2-Oxopiperidin-1-yl)-propyl-, 3-(3-Oxomorpholin-4-yl)-propyl-, 3-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-propyl-, 3-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-propyl-, 3-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-propyl- oder 3-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-propyl-Gruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Formyl-, Acetyl-, Methoxyacetyl-, (2-Methoxyethyl)carbonyl-, (3-Methoxypropyl)carbonyl-, Methylsulfonylacetyl-, Aminoacetyl-, Methylaminoacetyl-, (Dimethylamino)acetyl-, (Morpholin-4-yl)acetyl-, [2-(Morpholin-4-yl)-ethyl]carbonyl-, [3-(Morpholin-4-yl)-propyl]carbonyl-, Tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl- oder Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Cyano-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, (2-Methoxyethyl)aminocarbonyl-, N-Methyl-N-(2-methoxyethyl)-aminocarbonyl-, (3-Methoxypropyl)aminocarbonyl-, N-Methyl-N-(3-methoxypropyl)-aminocarbonyl-, Isopropylaminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Methylmorpholin-4-ylcarbonyl-, 2,6-Dimethylmorpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl-, Isopropyloxycarbonyl- oder tert.-Butyloxycarbonyl-Gruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methylsulfonyl-, Ethylsulfonyl-, [2-(Morpholin-4-yl)-ethyl]sulfonyl-, [3-(Morpholin-4-yl)-propyl]sulfonyl-, Aminosulfonyl-, Methylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl- oder Morpholin-4-ylsulfonylgruppe substituiert ist, oder

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe,

R<sup>d</sup> ein Wasserstoffatom,

eine Methoxy-, Difluormethoxy- oder Ethyloxygruppe,

eine 2-(Morpholin-4-yl)ethyloxy-, 3-(Morpholin-4-yl)propyloxy- oder 4-(Morpholin-4-yl)butyloxygruppe,

- 5 eine 3-(Dimethylamino)propyloxy-, 3-(Diethylamino)propyloxy-, 3-[Bis-(2-methoxyethyl)-amino]propyloxy-, 3-(Piperazin-1-yl)propyloxy-, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propyloxy- oder 3-(4-Ethylpiperazin-1-yl)propyloxy-Gruppe,

- eine 3-(Homomorpholin-4-yl)-propyloxy-, 3-(2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-  
10 propyloxy-, 3-(3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-propyloxy- oder 3-(8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-propyloxy-Gruppe,

- eine 2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-ethyloxy-, 2-(2-Oxopiperidin-1-yl)-ethyloxy-, 2-(3-Oxomorpholin-4-yl)-ethyloxy-, 2-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-ethyloxy-, 2-(2-Oxo-3-methyl-  
15 imidazolidin-1-yl)-ethyloxy-, 2-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyloxy- oder 2-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyloxy-Gruppe,

- eine 3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyloxy-, 3-(2-Oxopiperidin-1-yl)-propyloxy-, 3-(3-Oxomorpholin-4-yl)-propyloxy-, 3-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-propyloxy-, 3-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-propyloxy-, 3-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-propyloxy- oder  
20 3-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-propyloxy-Gruppe,

- eine 2-(Methoxy)-ethyloxy-, 2-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Amino)-ethyloxy-, 2-(Acetylamino)-ethyloxy-, 2-(Ethylcarbonylamino)-ethyloxy-, 2-  
25 (Propylcarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Isobutylcarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Methoxyacetylamino)-ethyloxy-, 2-(Ethylaminocarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Dimethylaminocarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Piperidin-1-ylcarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Methylsulfonylamino)-ethyloxygruppe, 2-(Ethylsulfonylamino)-ethyloxy- oder 2-  
30 (Butylsulfonylamino)-ethyloxy-Gruppe, oder

eine 3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-propyloxy-, 3-(Amino)-propyloxy-, 3-(Acetylamino)-propyloxy- oder 3-(Methylsulfonylamino)-propyloxy-Gruppe,



und

X ein Stickstoffatom bedeuten,  
deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

5

Insbesondere bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R<sup>a</sup> ein Wasserstoffatom,

10

R<sup>b</sup> vorzugsweise eine 3-Chlor-4-fluor-phenylgruppe oder auch eine 3-Ethynylphenylgruppe,

15

R<sup>c</sup> eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, Acetylamino-, tert.-Butyloxycarbonylamino- oder Methylsulfonylamino-Gruppe substituiert ist,

20

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Acetylamino-, N-(Acetyl)-methylamino-, Methoxyacetylamino-, N-(Methoxyacetyl)-methylamino-, Tetrahydropyran-4-ylcarbonylamino-, N-(Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl)-methylamino-, tert.-Butyloxycarbonylamino-, N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-methylamino-, N-(Ethylaminocarbonyl)-methylamino-, Dimethylaminocarbonylamino-, N-(Dimethylaminocarbonyl)-methylamino-, N-(Piperidin-1-ylcarbonyl)-methylamino-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-, N-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-methylamino-, N-(4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl)-methylamino-, Methylsulfonylamino-,  
25 N-(Methylsulfonyl)-methylamino-, Ethylsulfonylamino-, N-(Ethylsulfonyl)-methylamino-, Dimethylaminosulfonylamino-, N-(Dimethylaminosulfonyl)-methylamino-, Morpholin-4-ylsulfonylamino-, N-(Morpholin-4-ylsulfonyl)-methylamino-, 3-Chlorpropylsulfonylamino-, oder [3-(Morpholin-4-yl)-propyl]sulfonylamino-Gruppe substituiert ist,

30

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe,

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine tert.-Butyloxycarbonyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

eine Piperidin-3-ylgruppe,

eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine tert.-Butyloxycarbonyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

5

eine Piperidin-4-ylgruppe,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, (Aminocarbonyl)methyl-,  
(Dimethylaminocarbonyl)methyl-, (Morpholin-4-ylcarbonyl)methyl-, 2-(tert.-  
10 Butyloxycarbonylamino)ethyl-, 2-Aminoethyl-, 2-(Acetylamino)ethyl-, 2-  
(Methylsulfonylamino)ethyl-, Cyano-, Acetyl-, Methoxyacetyl-, (Dimethylamino)acetyl-,  
(Morpholin-4-yl)acetyl-, Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-,  
Isopropylaminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-,  
Diethylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-  
15 ylcarbonyl-, 2-Methylmorpholin-4-ylcarbonyl-, 2,6-Dimethylmorpholin-4-ylcarbonyl-,  
Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl-, Isopropyloxycarbonyl-,  
tert.-Butyloxycarbonyl-, Methylsulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl- oder Morpholin-4-  
ylsulfonylgruppe substituiert ist, oder

20 eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe,

R<sup>d</sup> ein Wasserstoffatom,

eine Methoxy- oder Ethyloxygruppe,

25

eine 2-(Morpholin-4-yl)ethyloxy-, 3-(Morpholin-4-yl)propyloxy- oder 4-(Morpholin-4-  
yl)butyloxygruppe,

eine 2-(3-Methyl-2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyloxygruppe,

30

eine 2-(Methoxy)-ethyloxy-, 2-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-ethyloxy-, 2-Amino-  
ethyloxy-, 2-(Acetylamino)-ethyloxy- oder 2-(Methylsulfonylamino)-ethyloxygruppe oder

eine 3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-propyloxy-, 3-Amino-propyloxy-, 3-(Acetylamino)-propyloxy- oder 3-(Methylsulfonylamino)-propyloxygruppe,

und

5

X ein Stickstoffatom bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

10 Unter den vorstehend beschriebenen bicyclischen Heterocyclen der allgemeinen Formel I sowie den jeweils als bevorzugt, besonders bevorzugt, ganz besonders bevorzugt und insbesondere bevorzugt gekennzeichneten Untergruppen sind jeweils diejenigen Verbindungen besonders hervorzuheben, in denen

15 (a)  $R^c$  eine in 4-Stellung substituierte Cyclohexylgruppe darstellt,

(b)  $R^c$  eine gegebenenfalls in 1-Stellung substituierte Pyrrolidin-3-ylgruppe darstellt,

(c)  $R^c$  eine gegebenenfalls in 1-Stellung substituierte Piperidin-3-ylgruppe darstellt,

20

(d)  $R^c$  eine gegebenenfalls in 1-Stellung substituierte Piperidin-4-ylgruppe darstellt,

(e)  $R^c$  eine Tetrahydrofuran-3-ylgruppe darstellt,

25 (f)  $R^c$  eine Tetrahydropyran-3-ylgruppe darstellt, oder

(g)  $R^c$  eine Tetrahydropyran-4-ylgruppe darstellt,

wobei  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^d$  und X jeweils wie vorstehend erwähnt definiert sind.

30

Beispielsweise seien folgende besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I erwähnt:

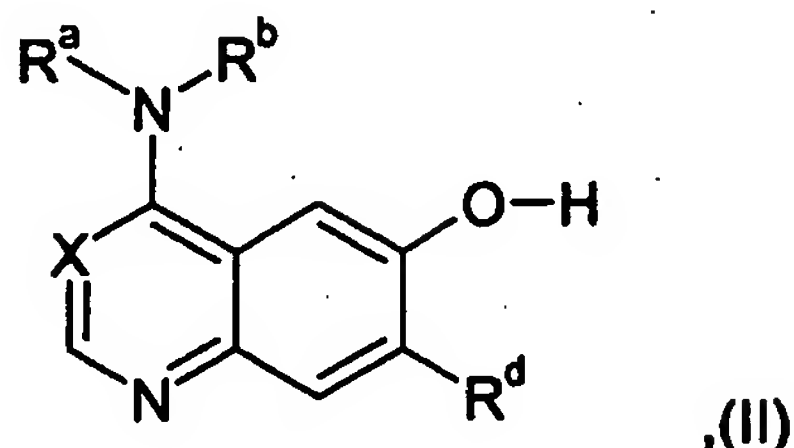
- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 5 (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 10 (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 15 (6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 20 (8) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-[[3-(morpholin-4-yl)-propyl]sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (9) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 25 (10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-[[3-(morpholin-4-yl)-propyl]sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 30 (11) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,

- (13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (17) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (18) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (20) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-ethoxy)-chinazolin,
- (21) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methansulfonylamino-ethoxy)-chinazolin und
- (22) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- sowie deren Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahren herstellen:



a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



5

in der

$R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^d$  und  $X$  wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

10



in der

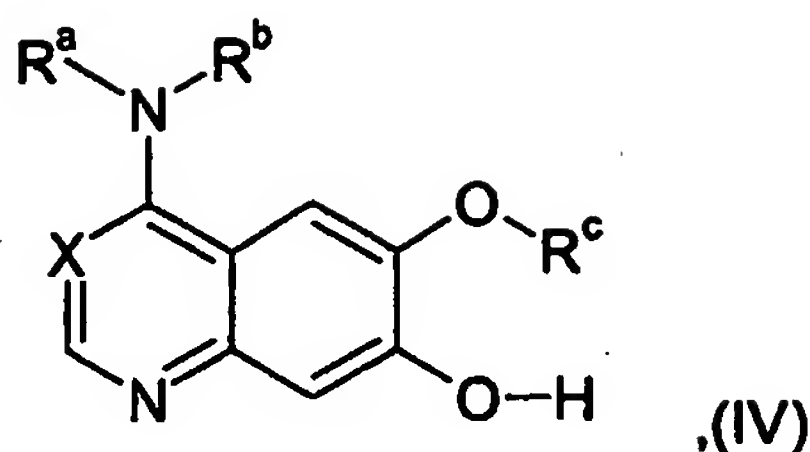
15  $R^c$  wie eingangs erwähnt definiert ist und  $Z^1$  eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Sulfonyloxygruppe wie eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe oder eine Hydroxygruppe darstellt.

20 Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, in der  $Z^1$  eine Hydroxygruppe darstellt, wird die Umsetzung in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, vorzugsweise in Gegenwart eines Phosphins und eines Azodicarbonsäurederivates wie z.B. Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester, zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol oder Ethylenglycoldiethylether bei Temperaturen zwischen  $-50$  und  $150^\circ\text{C}$ , vorzugsweise  
25 jedoch bei Temperaturen zwischen  $-20$  und  $80^\circ\text{C}$ , durchgeführt.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R^d$  eine der eingangs erwähnten, gegebenenfalls substituierten Alkyloxygruppen darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

30



in der  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  und  $X$  wie eingangs erwähnt definiert, sind mit einer mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

5

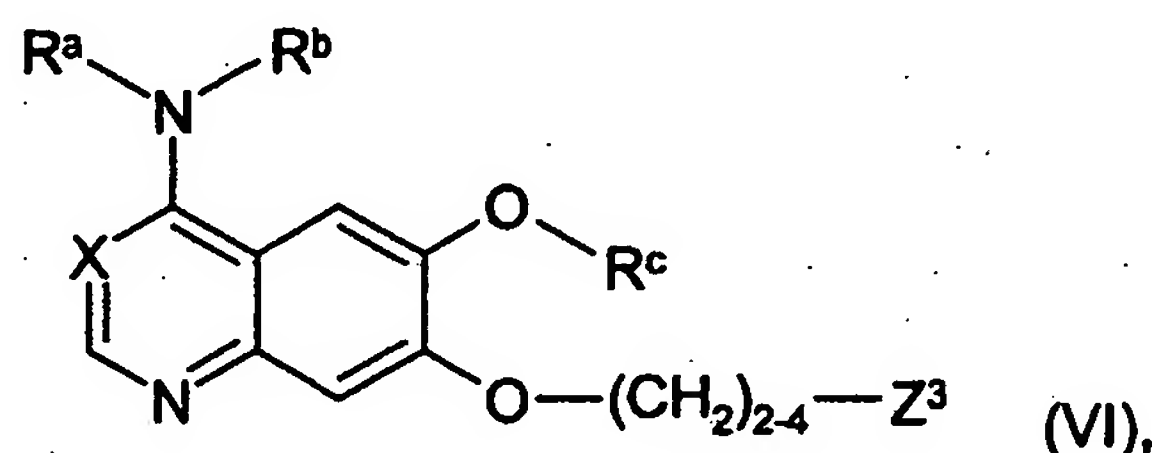


in der  $R^d$  eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methylgruppe, eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethylgruppe, eine durch  
 10 einen Rest  $R^6$  oder  $R^7$  substituiert  $C_{2-4}$ -Alkylgruppe, wobei  $R^6$  und  $R^7$  wie eingangs erwähnt definiert sind, eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, die durch eine in 1-Stellung durch den Rest  $R^8$  substituierte Pyrrolidiny-, Piperidiny- oder Homopiperidinygruppe substituiert ist, oder eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, die durch eine in 4-Stellung durch den Rest  $R^8$  substituierte Morpholinygruppe substituiert ist, wobei  $R^8$  jeweils wie eingangs erwähnt  
 15 definiert ist, darstellt und

$Z^2$  eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine Alkylsulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy- oder eine Hydroxygruppe darstellt.

20 Handelt es sich bei der Austrittsgruppe um ein Halogenatom wie ein Chlor-, Brom- oder Iodatom oder um eine Alkylsulfonyloxy- oder Arylsulfonyloxygruppe wie die die Methansulfonyloxy oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, wird die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base wie Kaliumcarbonat, Natriumhydrid oder N-Ethyl-diisopropylamin durchgeführt. Handelt es sich bei der  
 25 Austrittsgruppe um eine Hydroxygruppe, so wird die Umsetzung in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, vorzugsweise in Gegenwart eines Phosphins und eines Azodicarbonsäurederivates wie z.B. Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester durchgeführt.

- c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R^d$  eine der eingangs erwähnten Alkyloxygruppen darstellt, die durch eine gegebenenfalls substituierte Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe oder durch eine gegebenenfalls substituierte, über ein Iminostickstoffatom gebundene heterocyclischen Gruppe substituiert ist: Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

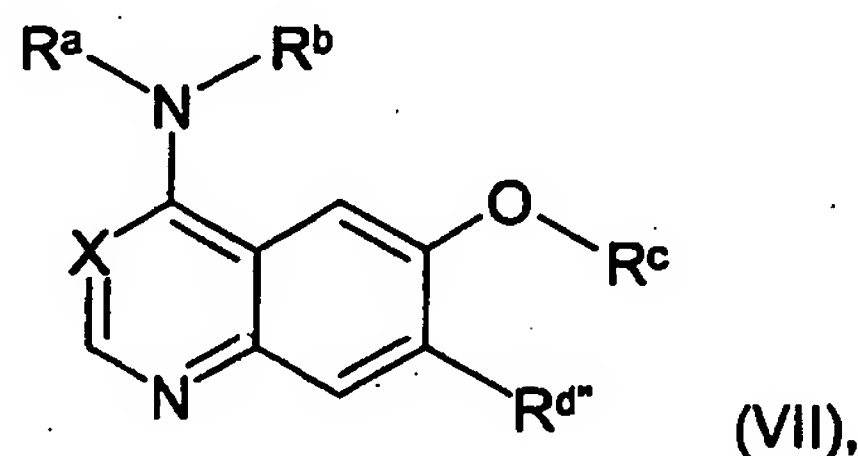


- in der  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  und X wie eingangs erwähnt definiert sind und  $Z^3$  eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom oder eine Sulfonyloxygruppe wie eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe darstellt, mit

- Ammoniak, einem entsprechenden, gegebenenfalls substituierten Alkylamin, Dialkylamin oder einer Iminoverbindung oder deren geeigneten Salzen oder Derivaten, wie beispielsweise Morpholin.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R^d$  eine Hydroxygruppe darstellt:

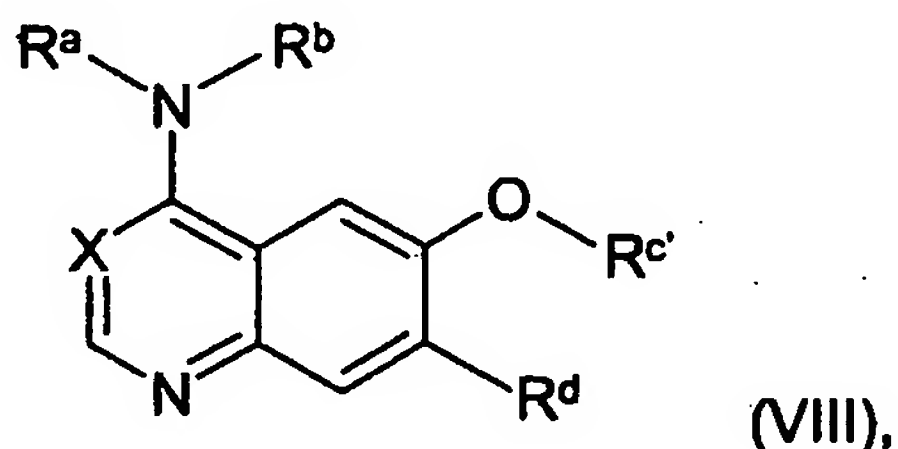
- 20 Abspaltung eines Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel



- in der  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  und X wie eingangs erwähnt definiert sind und  $R^{d''}$  eine in eine Hydroxygruppe überführbare Gruppe darstellt, beispielsweise eine gegebenenfalls substituierte Benzyloxygruppe, eine Trimethylsilyloxy-, Acetyloxy-, Benzoyloxy-, Methoxy-, Ethoxy-, tert-Butoxy- oder Trityloxygruppe.

- Die Abspaltung des Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie
- 5 Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.
- 10 Die Abspaltung eines Benzyl- oder Methoxybenzylrestes erfolgt beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei
- 15 Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.
- 20 Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder Benzylrestes erfolgt beispielsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.
- 25 e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>c</sup> eine -NH-Gruppe enthält:

Abspaltung eines Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^d$  und X wie eingangs erwähnt definiert sind und  $R^c$  mit der Maßgabe die eingangs für  $R^c$  erwähnten Bedeutungen besitzt, daß  $R^c$  ein geschütztes Stickstoffatom enthält.

- 5    Übliche Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe sind beispielsweise die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe, wobei für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht kommt.
- 10   Die Abspaltung des Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von
- 15   Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines

20   Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines

25   2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

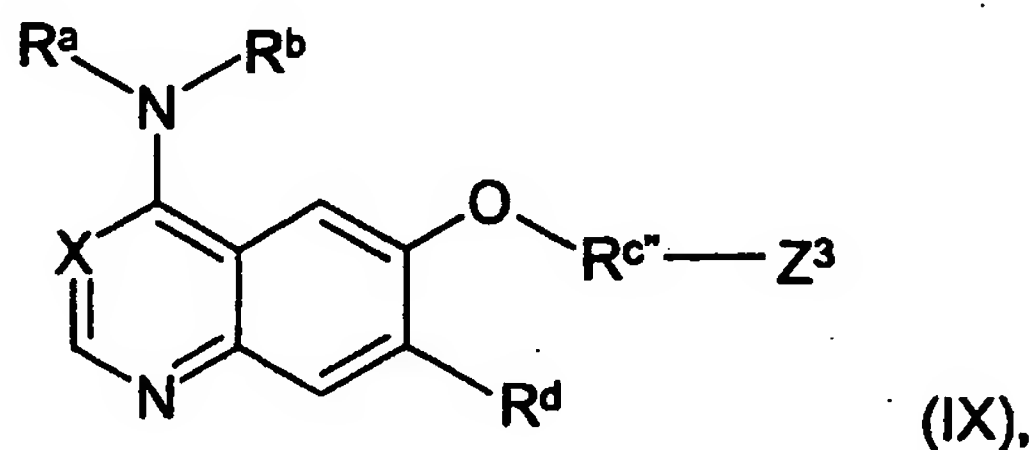
Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch

30   Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie

Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

- 5 Die Abspaltung eines Phthallylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.
- 10 f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>c</sup> eine durch eine gegebenenfalls substituierte Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe oder durch eine über ein Stickstoffatom gebundene, gegebenenfalls substituierte heterocyclische Gruppe substituierte Alkylgruppe enthält:
- 15 Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



- 20 in der R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>d</sup> und X wie eingangs erwähnt definiert sind, Z<sup>3</sup> eine Austrittsgruppe darstellt, beispielsweise ein Halogenatom wie ein Chlor- oder Bromatom, oder eine Sulfonyloxygruppe wie eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, und R<sup>c</sup> mit der Maßgabe, daß ein an ein aliphatisches Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch die Gruppe Z<sup>3</sup> ersetzt ist, die für R<sup>c</sup> eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt,

25

mit Ammoniak, einem entsprechenden, gegebenenfalls substituierten Alkylamin, Dialkylamin oder einer Iminoverbindung oder deren geeigneten Salzen oder Derivaten, wie beispielsweise Morpholin.



Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung, Cyanierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl-, Cyano- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden, wobei als

5 Acylierungsmittel beispielsweise Isocyanate, Carbamoylchloride, Carbonsäurehalogenide, Carbonsäureanhydride und Carbonsäuren mit Aktivierungsmitteln wie N,N'-Carbonyldiimidazol, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat, als

10 Sulfonylierungsmittel Sulfonylhalogenide und als Cyanierungsmittel Chlor- oder Bromcyan in Frage kommen, und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden

15 und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Chlor-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl- oder Brom-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonylgruppe enthält, so kann diese durch Umsetzung mit einem Amin in eine entsprechende Amino-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonylverbindung übergeführt werden

20 und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine tert.-Butyloxycarbonylamino-, N-Alkyl-N-(tert.-butyloxycarbonyl)amino- oder eine N-tert.-Butyloxycarbonyliminogruppe enthält, so kann diese mittels Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure oder

25 Trifluoressigsäure in eine entsprechende Amino-, Alkylamino- oder Iminoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der

30 Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommen als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe in Betracht.

Als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe kommen beispielsweise die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe in  
5 Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in  
10 Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

15 Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei  
20 Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise  
25 durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit  
30 einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran oder Methanol bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre  
5 Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe  
10 Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die,  
15 falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder  
20 durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien  
25 Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Campher-sulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in  
30 Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren

kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

- 5 Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis IX sind teilweise literaturbekannt oder können nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis XXII) oder den vorstehend beschriebenen Verfahren, gegebenenfalls unter zusätzlicher Einführung von Schutzresten (z.B. Verbindungen der Formel IV bzw. VII und VIII), erhalten werden.

10

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch den Epidermal Growth Factor-Rezeptor (EGF-R) vermittelte Signaltransduktion, wobei diese  
15 beispielsweise durch eine Inhibition der Ligandenbindung, der Rezeptordimerisierung oder der Tyrosinkinase selbst bewirkt werden kann. Außerdem ist es möglich, daß die Signalübertragung an weiter abwärtsliegenden Komponenten blockiert wird.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

20

Die Hemmung der humanen EGF-Rezeptorkinase wurde mit Hilfe der cytoplasmatischen Tyrosinkinase-Domäne (Methionin 664 bis Alanin 1186 basierend auf der in Nature 309 (1984), 418 publizierten Sequenz) bestimmt. Hierzu wurde das Protein in Sf9 Insektenzellen als GST-Fusionsprotein unter Verwendung des  
25 Baculovirus-Expressionssystems exprimiert.

Die Messung der Enzymaktivität wurde in Gegenwart oder Abwesenheit der Testverbindungen in seriellen Verdünnungen durchgeführt. Das Polymer pEY (4:1) von SIGMA wurde als Substrat verwendet. Biotinyliertes pEY (bio-pEY) wurde als Tracer-Substrat  
30 zugesetzt. Jede 100 µl Reaktionslösung enthielt 10 µl des Inhibitors in 50% DMSO, 20 µl der Substrat-Lösung (200 mM HEPES pH 7.4, 50 mM Magnesiumacetat, 2.5 mg/ml poly(EY), 5 µg/ml bio-pEY) und 20 µl Enzympräparation. Die Enzymreaktion wurde durch Zugabe von 50 µl einer 100 µM ATP Lösung in 10 mM Magnesiumchlorid gestartet. Die Verdünnung der Enzympräparation wurde so eingestellt, daß der

Phosphat-Einbau in das bio-pEY hinsichtlich Zeit und Enzymmenge linear war. Die Enzympräparation wurde in 20 mM HEPES pH 7.4, 1 mM EDTA, 130 mM Kochsalz, 0.05% Triton X-100, 1 mM DTT und 10% Glycerin verdünnt.

- 5 Die Enzymassays wurden bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 30 Minuten ausgeführt und durch Zugabe von 50 µl einer Stopplösung (250 mM EDTA in 20 mM HEPES pH 7.4) beendet. 100 µl wurden auf eine Streptavidin-beschichtete Mikrotiterplatte gebracht und 60 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde die Platte mit 200 µl einer Waschlösung (50 mM Tris, 0.05% Tween 20) gewaschen.
- 10 Nach Zugabe von 100 µl eines HRPO-gelabelten anti-PY Antikörpers (PY20H Anti-PTyr:HRP von Transduction Laboratories, 250 ng/ml) wurde 60 Minuten inkubiert. Danach wurde die Mikrotiterplatte dreimal mit je 200 µl Waschlösung gewaschen. Die Proben wurden dann mit 100 µl einer TMB-Peroxidase-Lösung (A:B = 1:1, Kirkegaard Perry Laboratories) versetzt. Nach 10 Minuten wurde die Reaktion gestoppt. Die
- 15 Extinktion wurde bei OD<sub>450nm</sub> mit einem ELISA-Leser gemessen. Alle Datenpunkte wurden als Triplikate bestimmt.

Die Daten wurden mittels einer iterativen Rechnung unter Verwendung eines Analysenprogrammes für sigmoidale Kurven (Graph Pad Prism Version 3.0) mit variabler Hill-

20 Steigung angepaßt. Alle freigegebenen Iterationsdaten wiesen einen Korrelationskoeffizienten von über 0.9 auf und die Ober- und Unterwerte der Kurven zeigten eine Spreizung von mindestens einem Faktor von 5. Aus den Kurven wurde die Wirkstoffkonzentration abgeleitet, die die Aktivität der EGF-Rezeptorkinase zu 50% hemmt (IC<sub>50</sub>).

25

Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der EGF- Rezeptorkinase IC <sub>50</sub> [nM]
1	0.13
1(1)	0.12
1(2)	2



Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der EGF- Rezeptorkinase IC <sub>50</sub> [nM]
1(3)	1.1
1(4)	0.6
1(5)	0.6
1(6)	0.69
1(7)	1.6
2	4.5
2(1)	0.16
2(2)	0.22
3	0.9
3(1)	0.14
3(2)	0.22
3(7)	0.7
3(8)	0.6
3(9)	0.2
3(11)	0.1
3(15)	1
3(16)	1
3(17)	0.3
3(18)	0.4
3(20)	1
3(21)	0.4
4	0.41
4(1)	0.16
7(5)	1

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen somit die Signaltransduktion durch Tyrosinkinasen, wie am Beispiel des humanen EGF-Rezeptors gezeigt wurde, und sind daher nützlich zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen werden. Das sind

5 z.B. benigne oder maligne Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuro-



epithelialen Ursprungs, Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch nützlich zur Vorbeugung und  
5 Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, die durch Stimulation von Tyrosinkinassen hervorgerufen wird, wie z.B. bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege wie chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis, Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose,  $\alpha$ 1-Anti-  
10 trypsin-Mangel, oder bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose und hyperreaktiven Atemwegen.

Die Verbindungen sind auch geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase, die mit einer gestörten Aktivität  
15 der Tyrosinkinassen einhergehen, wie sie z.B. bei chronisch entzündlichen Veränderungen zu finden sind, wie Cholezystitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, und Geschwüren im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die mit einer vermehrten Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Ménétrier, sezernierende Adenome und Proteinverlustsyndrome.

20 Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung anderer Krankheiten verwendet werden, die durch aberrante Funktion von Tyrosinkinassen verursacht werden, wie z.B. epidermaler Hyperproliferation (Psoriasis), benigner Prostatahyperplasie (BPH), inflammatorischer  
25 Prozesse, Erkrankungen des Immunsystems, Hyperproliferation hämatopoetischer Zellen, der Behandlung von Nasenpolypen, etc..

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen  
30 Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumorthherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen),

Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Antikörpern etc. Für die Behandlung von Atemwegserkrankungen können diese Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen Atemwegstherapeutika, wie z.B. sekretolytisch (z.B. Ambroxol, N-acetylcystein), broncholytisch (z.B. Tiotropium oder Ipratropium oder Fenoterol, Salmeterol, Salbutamol) und/oder entzündungshemmend (z.B. Theophylline oder Glucocorticoide) wirksamen Substanzen angewendet werden. Für die Behandlung von Erkrankungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes können diese Verbindungen ebenfalls alleine oder in Kombination mit Motilitäts- oder Sekretions-beeinflussenden Substanzen gegeben werden. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Die Anwendung dieser Verbindungen entweder alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen kann intravenös, subkutan, intramuskulär, intraperitoneal, intranasal, durch Inhalation oder transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind.

Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0.01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0.1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-benzyloxy-chinazolin-hydrochlorid

Ein Gemisch aus 10.84 g 4-Chlor-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-benzyloxy-chinazolin  
5 und 4.50 g 3-Chlor-4-fluoranilin in 300 ml Isopropanol wird vier Stunden unter Rückfluß  
erhitzt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Der  
entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Isopropanol nachgewaschen und mit  
150 ml Methanol verrührt. Die Suspension wird noch eine halbe Stunde bei  
Raumtemperatur gerührt und anschließend abgesaugt. Der Filterkuchen wird mehrfach  
10 mit Methanol nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 9.07 g (60 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.27 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 478, 480 [M-H]<sup>-</sup>

15 Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-benzyloxy-  
chinazolin-hydrochlorid

R<sub>F</sub>-Wert: 0.34 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

20 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 466, 468 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-trifluoracetyl-piperidin-4-yloxy)-chinazolin-  
hydrochlorid

R<sub>F</sub>-Wert: 0.17 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/

25 Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 469, 471 [M+H]<sup>+</sup>

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-trifluoracetyl-piperidin-4-yloxy)-7-acetoxy-  
chinazolin-hydrochlorid

30 R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak =  
90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 527, 529 [M+H]<sup>+</sup>

(4) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-acetoxy-7-methoxy-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.59 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 334 [M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel II

5

4-Chlor-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-benzyloxy-chinazolin

Hergestellt durch Umsetzung von 6-(Tetrahydropyran-4-yloxy)-7-benzyloxy-3H-chinazolin-4-on mit Thionylchlorid in Gegenwart von N,N-Dimethylformamid in Acetonitril unter Rückfluß.

10 

R<sub>F</sub>-Wert: 0.90 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-Chlor-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-benzyloxy-chinazolin

15 

R<sub>F</sub>-Wert: 0.85 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(2) 4-Chlor-6-(1-trifluoracetyl-piperidin-4-yloxy)-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.92 (Kieselgel, Essigester)

20 

(3) 4-Chlor-6-(1-trifluoracetyl-piperidin-4-yloxy)-7-acetoxy-chinazolin

### Beispiel III

6-(Tetrahydropyran-4-yloxy)-7-benzyloxy-3H-chinazolin-4-on

25 

Ein Gemisch aus 15.08 g 2-Amino-4-benzyloxy-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)-benzoesäure und 14.40 g Formamidinacetat in 250 ml absolutem Ethanol wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit 250 ml Wasser versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und bei 70°C im Trockenschrank getrocknet.

30 

Ausbeute: 10.00 g (65 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 353 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel III werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 6-((S)-Tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-benzyloxy-3H-chinazolin-4-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/

5 Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 339 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 6-[1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-3H-chinazolin-4-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.48 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

10 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 346 [M+H]<sup>+</sup>

(3) 6-[1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-hydroxy-3H-chinazolin-4-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 362 [M+H]<sup>+</sup>

15

#### Beispiel IV

2-Amino-4-benzyloxy-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)-benzoesäure

16.40 g 2-Nitro-4-benzyloxy-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)-benzoesäure werden in  
20 Gegenwart von 1.64 g Raney-Nickel in 800 ml Methanol bei 55°C hydriert, bis die  
berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen ist. Der Katalysator wird abfiltriert und  
das Filtrat eingeeengt, wobei das gewünschte Produkt auskristallisiert.

Ausbeute: 15.08 g (100 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/

25 Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-Amino-4-benzyloxy-5-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzoesäure-benzylester

30 R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 420 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 2-Amino-5-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-benzoesäure

R<sub>F</sub>-Wert: 0.43 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 337 [M+H]<sup>+</sup>

(3) 2-Amino-4-hydroxy-5-[1-(tert.-butoxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-benzoesäure

R<sub>F</sub>-Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Essigsäure = 90:10:1)

5

#### Beispiel V

2-Nitro-4-benzyloxy-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)-benzoesäure

10 Hergestellt durch Verseifung von 2-Nitro-4-benzyloxy-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)-benzoesäure-benzylester mit 1 N Natronlauge in Methanol bei Raumtemperatur.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.20 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 374 [M+H]<sup>+</sup>

15 Beispiel VI

2-Nitro-4-benzyloxy-5-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-benzoesäure-benzylester

20 Zu 38 ml Tetrahydrofuran-4-ol in 228 ml N,N-Dimethylformamid werden unter Eisbad-Kühlung 42.60 g Kalium-tert.-butanolat gegeben. Das Gemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann werden 22.90 g 6-Nitro-benzo[1,3]dioxol-5-carbonsäure zugegeben. Nach 1.5 Stunden ist die Umsetzung laut Dünnschichtchromatogramm vollständig und es werden 28.94 ml Benzylbromid unter Eisbad-Kühlung zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit 100 ml 10%iger Zitronensäure versetzt und einen weiteren Tag bei Raumtemperatur gerührt.

25 Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum bei 60 °C eingeeengt und auf 800 ml Eiswasser gegeben. Die wässrige Phase wird mit Essigester extrahiert und die vereinten Extrakte werden mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Der Rückstand wird mit Diethylether verrührt, wobei als Nebenprodukt 2-Nitro-4-benzyloxy-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)-benzoesäure auskristallisiert. Diese wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Als Hauptprodukt bleibt 2-Nitro-4-benzyloxy-5-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-benzoesäure-benzylester zurück, welcher ohne weitere Reinigung zur Carbonsäure verseift wird (siehe Beispiel V).

30



Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-Nitro-4-benzyloxy-5-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzoesäure-benzylester

R<sub>F</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

5 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 450 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 2-Nitro-4-hydroxy-5-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-benzoesäure

Auf die Umsetzung mit Benzylbromid wird verzichtet.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Essigsäure = 90:10:1)

10 Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 381 [M-H]<sup>-</sup>

### Beispiel VII

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(tert.-butyloxycarbonylamino)-ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Ein Gemisch aus 410 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid, 240 mg N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-2-brom-ethylamin und 360 mg Kaliumcarbonat in 5 ml N,N-Dimethylformamid wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden nochmals 80 mg N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-2-brom-ethylamin zugesetzt und das Reaktionsgemisch wird weitere vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird es mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol (95:5 auf 90:1) als  
25 Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 370 mg (79 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.33 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 544, 546 [M-H]<sup>-</sup>

30

Analog Beispiel VII wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(tert.-butyloxycarbonylamino)-ethyl]-piperidin-4-yloxy}-chinazolin

$R_f$ -Wert: 0.38 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/  
Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 516, 518 [M+H]<sup>+</sup>

## 5 Beispiel VIII

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydro-  
chlorid

Hergestellt durch Behandlung von 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-  
10 butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin mit konzentrierter Salzsäure  
in Dioxan bei Raumtemperatur.

$R_f$ -Wert: 0.53 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/  
Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 403, 405 [M+H]<sup>+</sup>

15

Analog Beispiel VIII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 6-(Piperidin-4-yloxy)-3H-chinazolin-4-on x 2 Trifluoressigsäure  
Durchführung mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

20 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 246 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 6-(Piperidin-4-yloxy)-7-hydroxy-3H-chinazolin-4-on  
Durchführung mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

$R_f$ -Wert: 0.60 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/  
25 Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 262 [M+H]<sup>+</sup>

## Beispiel IX

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-  
methoxy-chinazolin

Zu einem Gemisch aus 10.00 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-hydroxy-7-methoxy-  
chinazolin und 9.40 g 1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-4-hydroxy-piperidin und 12.40 g  
Triphenylphosphin in 400 ml Methylenchlorid wird bei Raumtemperatur eine Lösung aus

7.80 ml Azodicarbonsäurediethylester in 100 ml Methylenchlorid getropft. Die Suspension wird drei Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend abgesaugt. Das Filtrat wird eingeeengt und über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (98:2 auf 95:5) als Laufmittel chromatographiert. Das erhaltene Rohprodukt wird mit  
5 Diisopropylether versetzt, über Nacht darin gerührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 5.34 g (34 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.46 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 503, 505 [M+H]<sup>+</sup>

#### 10 Beispiel X

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(4-brom-butyloxy)-chinazolin

Ein Gemisch aus 500 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-  
15 7-hydroxy-chinazolin, 165 µl 1-Brom-4-chlor-propan und 360 mg Kaliumcarbonat in 5 ml N,N-Dimethylformamid wird über Nacht bei 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere  
20 Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 650 mg (97 % der Theorie)

Analog Beispiel X werden folgende Verbindungen erhalten:

25 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-(4-brom-butyloxy)-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.84 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

30 (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-trifluoracetyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 513, 515 [M+H]<sup>+</sup>

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-trifluoracetyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 543, 545 [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel XI

5

1-(2-Hydroxy-ethyl)-3-methyl-tetrahydropyrimidin-2-on

Hergestellt durch hydrogenolytische Spaltung von 1-(2-Benzyloxy-ethyl)-3-methyl-tetrahydropyrimidin-2-on in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle in Methanol bei Raumtemperatur.

10 R<sub>F</sub>-Wert: 0.23 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 159 [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel XII

15 1-(2-Benzyloxy-ethyl)-3-methyl-tetrahydropyrimidin-2-on

Hergestellt durch Umsetzung von 1-(2-Benzyloxy-ethyl)-tetrahydropyrimidin-2-on mit Methyljodid in Gegenwart von Kalium-tert.-butanolat in N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.62 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

20 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 249 [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel XIII

1-(2-Benzyloxy-ethyl)-tetrahydropyrimidin-2-on

25 Hergestellt durch Behandeln von 1-(2-Benzyloxy-ethyl)-3-(3-chlor-propyl)-hamstoff mit Kalium-tert.-butanolat in N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.42 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 235 [M+H]<sup>+</sup>

30 Beispiel XIV

1-(2-Benzyloxy-ethyl)-tetrahydropyrimidin-2-on

Hergestellt durch Umsetzung von 2-Benzyloxy-ethylamin mit 3-Chlor-propyl-isocyanat in Tetrahydrofuran.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.73 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 271, 273 [M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel XV

5

3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-cyclohexanol

Hergestellt durch Umsetzung von 3-Amino-cyclohexanol mit Pyrokohlensäure-di-tert.-butylester in Gegenwart von Triethylamin in einem Gemisch aus Dioxan/Wasser (2:1) bei 50°C.

10 R<sub>F</sub>-Wert: 0.34 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 214 [M-H]<sup>-</sup>

Analog Beispiel XV werden folgende Verbindungen erhalten:

15

(1) cis-4-[N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-N-methyl-amino]-cyclohexanol

Die Umsetzung erfolgt in Methanol.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 230 [M+H]<sup>+</sup>

20

### Beispiel XVI

6-(1-Trifluoracetyl-piperidin-4-yloxy)-3H-chinazolin-4-on

Hergestellt durch Umsetzung von 6-(Piperidin-4-yloxy)-3H-chinazolin-4-on x 2  
25 Trifluoressigsäure mit Trifluoressigsäureanhydrid in Gegenwart von Triethylamin in Tetrahydrofuran.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.48 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 342 [M+H]<sup>+</sup>

30 Analog Beispiel XVI werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 6-(1-Trifluoracetyl-piperidin-4-yloxy)-7-hydroxy-3H-chinazolin-4-on

Durchführung mit Trifluoressigsäuremethylester in Gegenwart von Hünigbase in Methanol.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 358 [M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel XVII

5

2-Nitro-5-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-benzoesäure

Zu 25.14 g 1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-ol in 120 ml N,N-Dimethylformamid werden unter Eisbad-Kühlung portionsweise 21.00 g Kalium-tert.-butanolat gegeben, wobei die Temperatur unter 10 °C gehalten wird. Das Gemisch wird noch 30 Minuten  
10 unter Eisbad-Kühlung nachgerührt, dann werden 11.60 g 5-Fluor-2-nitro-benzoesäure zugegeben. Nach weiteren drei Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen, mit konz. Salzsäure auf pH 1 eingestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit verdünnter Zitronensäure-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird mit  
15 Diethylether verrieben, abgesaugt und getrocknet. Aus dem Filtrat kristallisiert nach längerem Stehenlassen weiteres Produkt aus, welches ebenfalls abgesaugt und getrocknet wird.

Ausbeute: 9.58 g (42 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.43 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Essigsäure = 90:10:1)

20 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 367[M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel XVIII

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-bromacetyl-piperidin-4-yloxy)-chinazolin und 4-  
25 [(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-chloracetyl-piperidin-4-yloxy)-chinazolin

Hergestellt durch Umsetzung von 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-chinazolin mit Bromessigsäurechlorid in Gegenwart von Hünigbase in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur. Man erhält ein Gemisch aus Brom- und Chlor-Verbindung.

30 R<sub>F</sub>-Wert: 0.43 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 493, 495, 497 [M1+H]<sup>+</sup> und 449, 451, 453 [M2+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel XVIII werden folgende Verbindungen erhalten:



- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-chloracetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Chloracetylchlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.59 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

- 5 Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 477, 479, 481 [M-H]<sup>-</sup>

### Beispiel XIX

1-Methyl-3-[[[1,4]oxazepan-4-yl]carbonyl]-3H-imidazol-1-ium-iodid

- 10 Hergestellt durch Umsetzung von 3-[[[1,4]Oxazepan-4-yl]carbonyl]-3H-imidazol mit Methyliodid in Acetonitril bei Raumtemperatur. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Analog Beispiel XIX werden folgende Verbindungen erhalten:

15

- (1) 1-Methyl-3-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-3H-imidazol-1-ium-iodid

R<sub>F</sub>-Wert: 0.12 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

- (2) 1-Methyl-3-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-3H-imidazol-1-ium-iodid

- 20 R<sub>F</sub>-Wert: 0.02 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

### Beispiel XX

3-[[[1,4]Oxazepan-4-yl]carbonyl]-3H-imidazol

- 25 Hergestellt durch Umsetzung von [1,4]Oxazepan mit N,N'-Carbonyldiimidazol in Gegenwart von Triethylamin in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 196 [M+H]<sup>+</sup>

- 30 Analog Beispiel XX werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 3-[(cis-2,6-Dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-3H-imidazol

R<sub>F</sub>-Wert: 0.46 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

(2) 3-[(2-Methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-3*H*-imidazol

R<sub>F</sub>-Wert: 0.43 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

### Beispiel XXI

5

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-trifluoracetyl-piperidin-4-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin

Hergestellt durch Behandlung von 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-trifluoracetyl-piperidin-4-yloxy)-7-acetoxy-chinazolin-hydrochlorid mit gesättigter Natriumhydrogen-carbonat-Lösung in Methanol bei Raumtemperatur. Neben dem gewünschten Produkt  
10 wird als Nebenprodukt auch etwas 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin isoliert.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 483, 485 [M-H]<sup>-</sup>

15

Analog Beispiel XXI werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin

Durchführung mit 40 %iger Natronlauge in Ethanol.

20 R<sub>F</sub>-Wert: 0.32 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 292 [M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel XXII

25 6-(1-Trifluoracetyl-piperidin-4-yloxy)-7-acetoxy-3*H*-chinazolin-4-on

Hergestellt durch Umsetzung von 6-(1-Trifluoracetyl-piperidin-4-yloxy)-7-hydroxy-3*H*-chinazolin-4-on mit Acetanhydrid in Pyridin bei 80°C.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

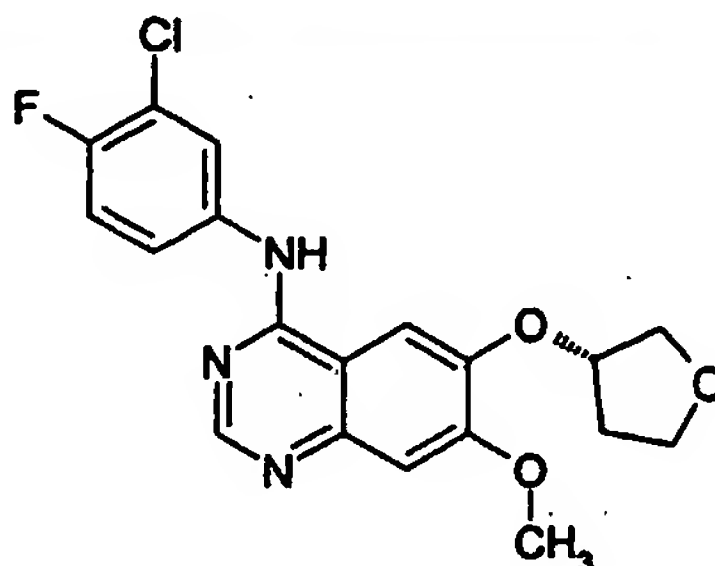
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 400 [M+H]<sup>+</sup>

30

Herstellung der Endverbindungen:

### Beispiel 1

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin



- 5 300 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin in 6 ml Acetonitril werden mit 114  $\mu$ l (*R*)-3-Hydroxy-tetrahydrofuran und 370 mg Triphenylphosphin versetzt. Anschließend werden 234  $\mu$ l Azodicarbonsäurediethylester zugegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt.
- 10 Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Essigester-/Methanol (95:5) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 53 mg (15 % der Theorie)

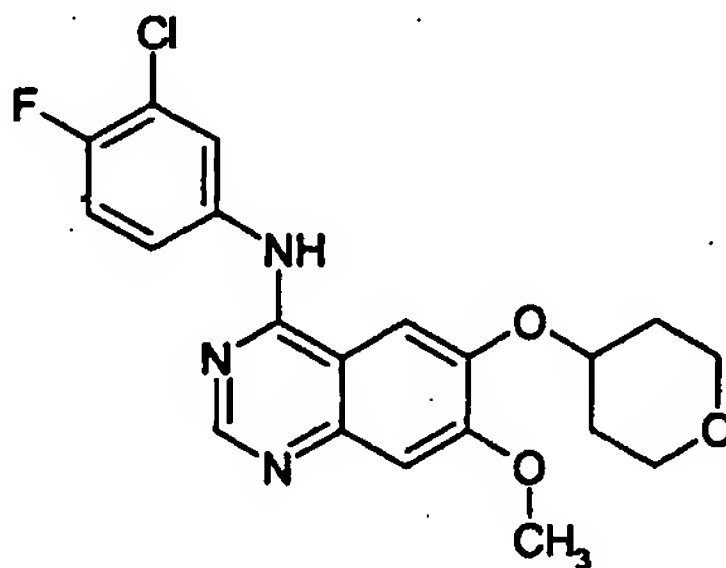
Schmelzpunkt: 178°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 390, 392 [M+H]<sup>+</sup>

15

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

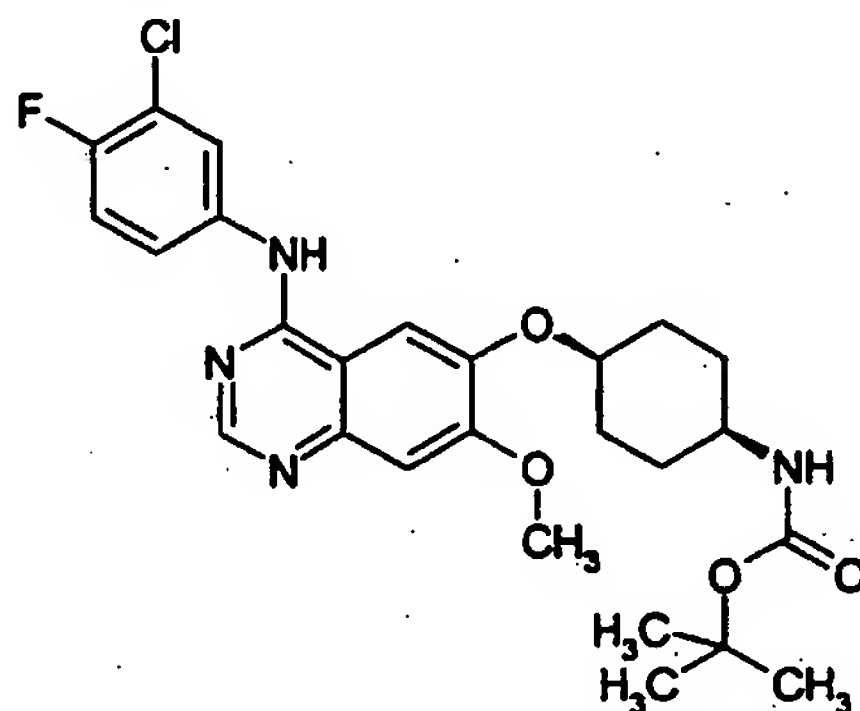


20

R<sub>F</sub>-Wert: 0.54 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 404, 406 [M+H]<sup>+</sup>

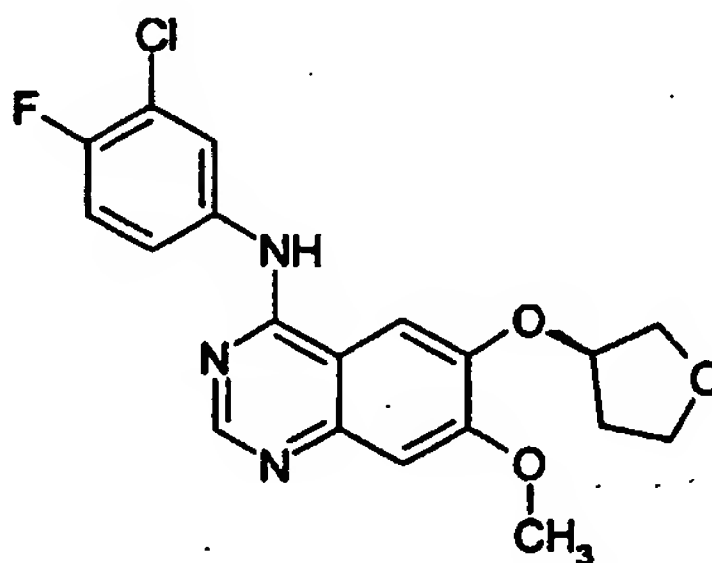
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(tert.-butoxycarbonylamino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin



- 5  $R_f$ -Wert: 0.70 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 517, 519 [M+H]<sup>+</sup>

- (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

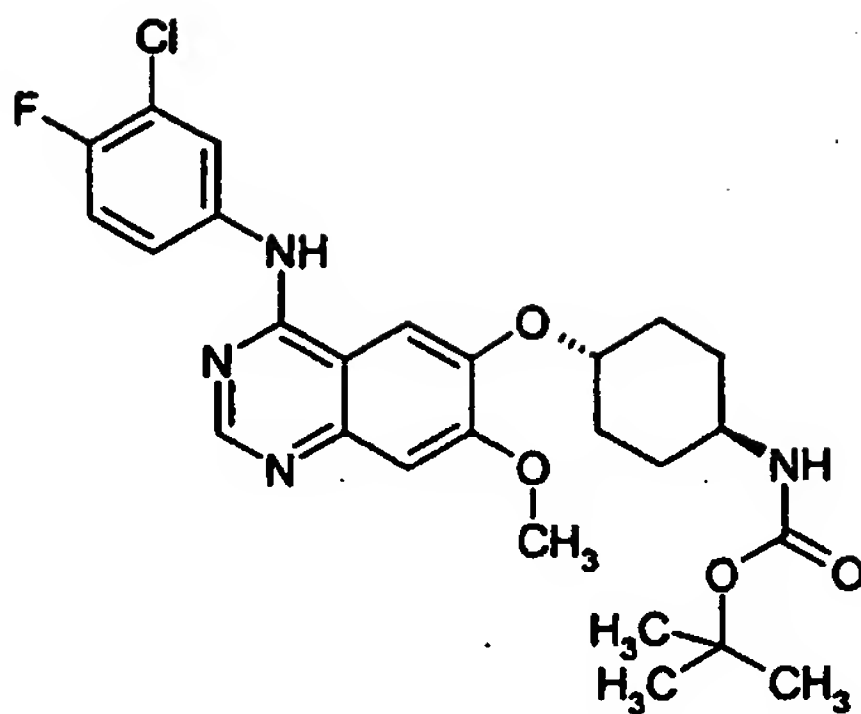


10

$R_f$ -Wert: 0.64 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 390, 392 [M+H]<sup>+</sup>

- 15 (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(tert.-butoxycarbonylamino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

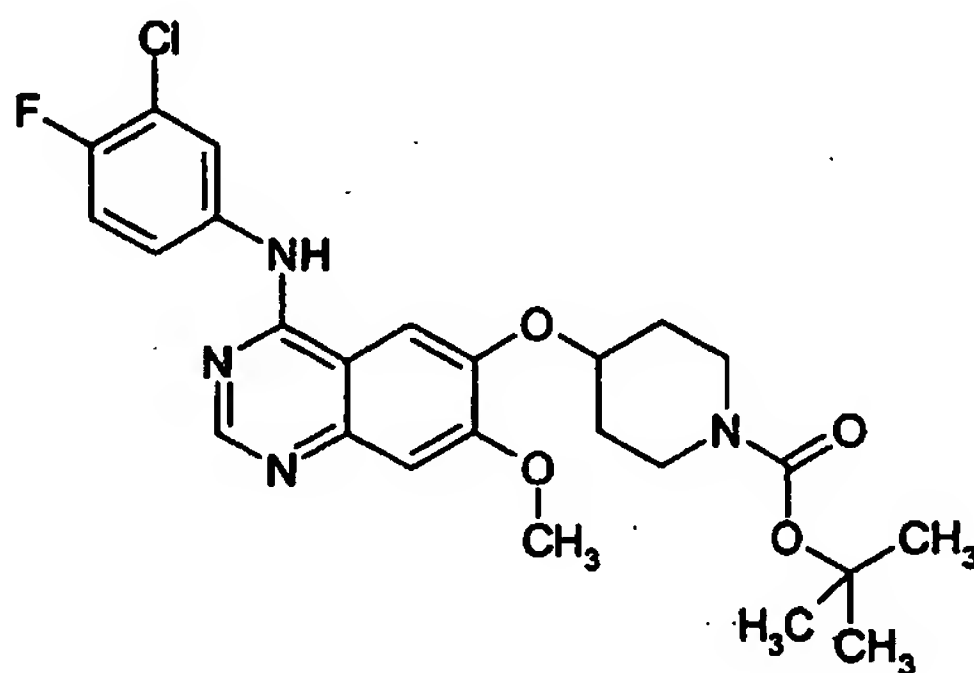


$R_f$ -Wert: 0.65 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 517, 519 [M+H]<sup>+</sup>

5

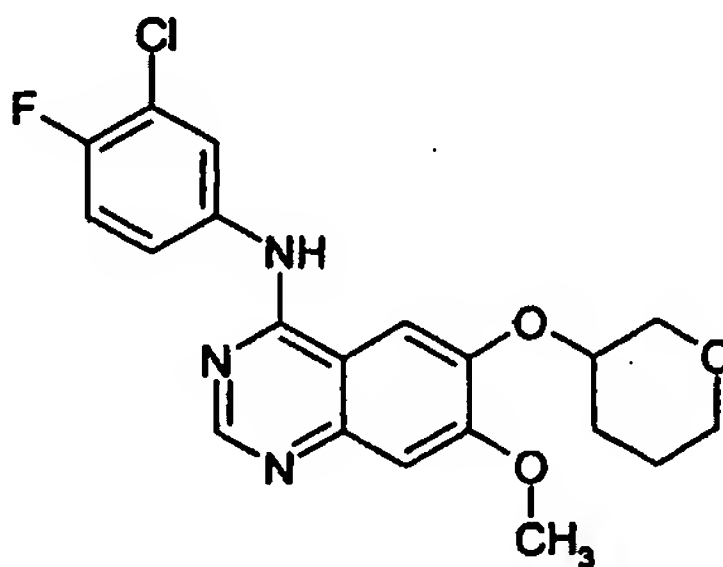
(5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin



10 Schmelzpunkt: 184°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 503, 505 [M+H]<sup>+</sup>

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

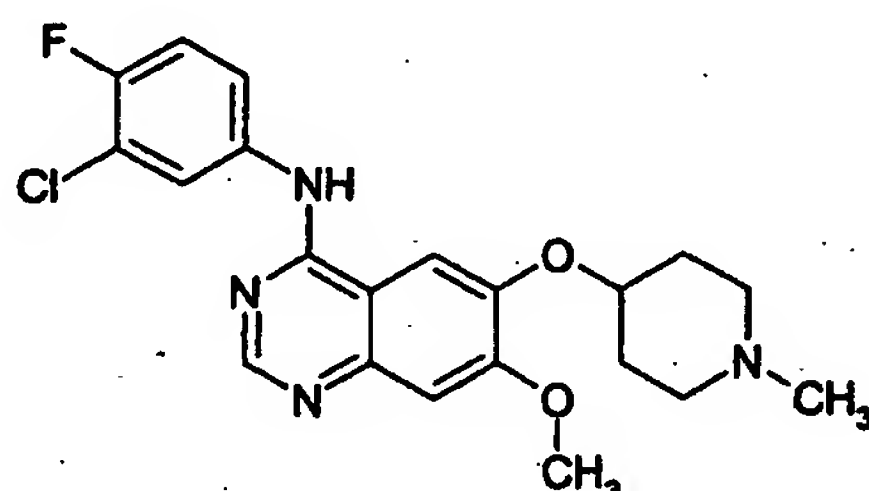


15

R<sub>F</sub>-Wert: 0.52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 404, 406 [M+H]<sup>+</sup>

- 5 (7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin



Schmelzpunkt: 218°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 417, 419 [M+H]<sup>+</sup>

10

- (8) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-1-(tert.-butyloxycarbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

Durchführung mit Azodicarbonsäurediisopropylester in Methylenchlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.51 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 15 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 489, 491 [M+H]<sup>+</sup>

- (9) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-3-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

Durchführung mit Azodicarbonsäurediisopropylester in Methylenchlorid.

- 20 R<sub>F</sub>-Wert: 0.56 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 501, 503 [M-H]<sup>-</sup>

- (10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-7-[2-(3-methyl-2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethoxy]-chinazolin

- 25 Durchführung mit Azodicarbonsäurediisopropylester in Methylenchlorid.

Schmelzpunkt: 235°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 516, 518 [M+H]<sup>+</sup>

- 30 (11) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin



Durchführung mit Azodicarbonsäurediisopropylester in Methylenchlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.68 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 515, 517 [M-H]<sup>-</sup>

- 5 (12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[N-(tert.-butyloxycarbonyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Durchführung mit Azodicarbonsäurediisopropylester in Methylenchlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.37 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 531, 533 [M+H]<sup>+</sup>

10

- (13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[N-(tert.-butyloxycarbonyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

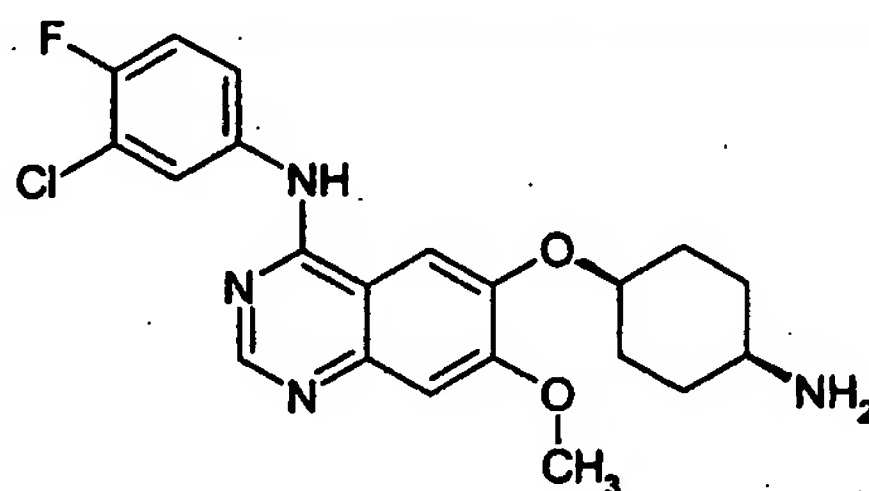
Durchführung mit Azodicarbonsäurediisopropylester in Methylenchlorid.

Schmelzpunkt: 231°C

- 15 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 531, 533 [M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel 2

- 20 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin x Trifluoressigsäure



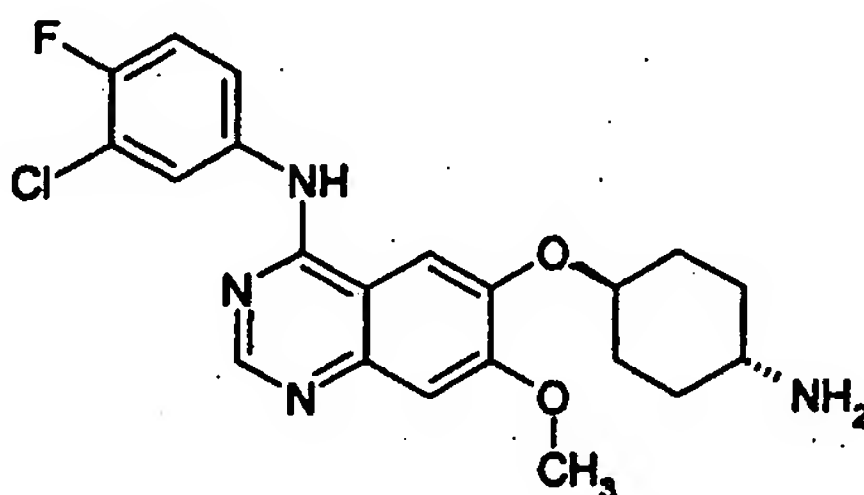
- 25 Hergestellt durch Behandlung von 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(tert.-butyloxycarbonylamino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid bei Raumtemperatur.

Schmelzpunkt: 221°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 417, 419 [M+H]<sup>+</sup>

- 30 Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

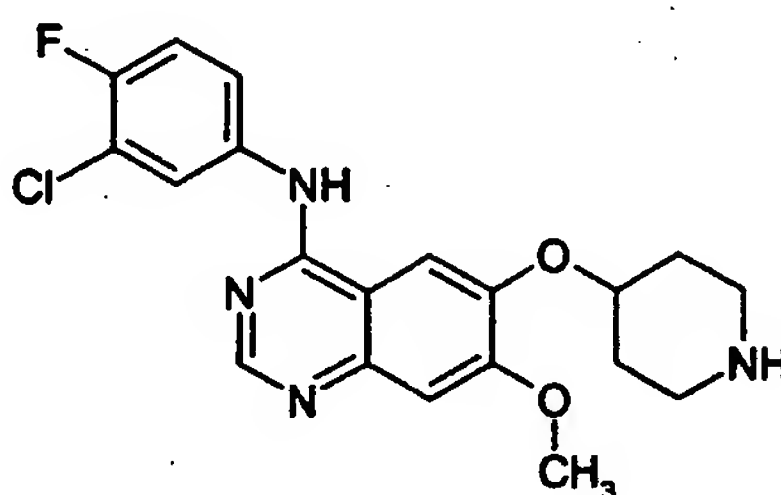
- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin



5

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 417, 419 [M+H]<sup>+</sup>

- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin x  
Trifluoressigsäure



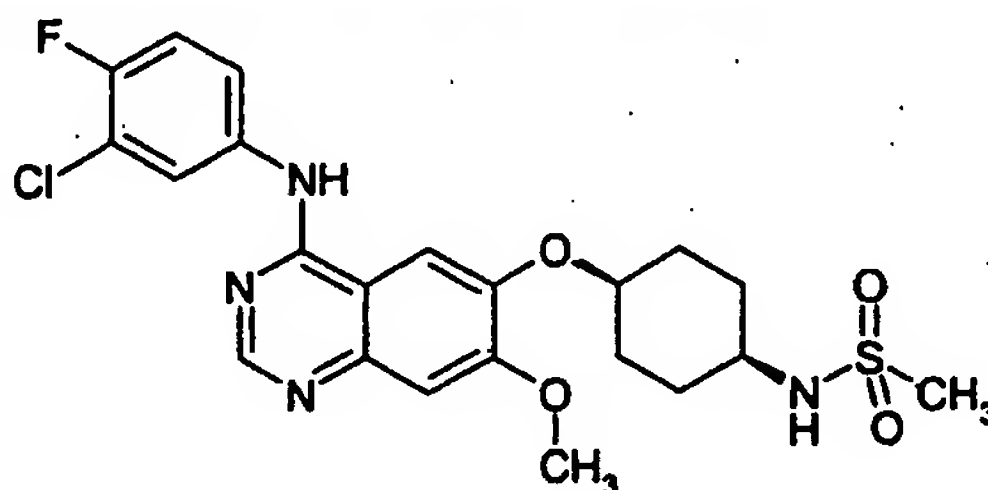
10

Schmelzpunkt: 232°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 403, 405 [M+H]<sup>+</sup>

### 15 Beispiel 3

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin



20

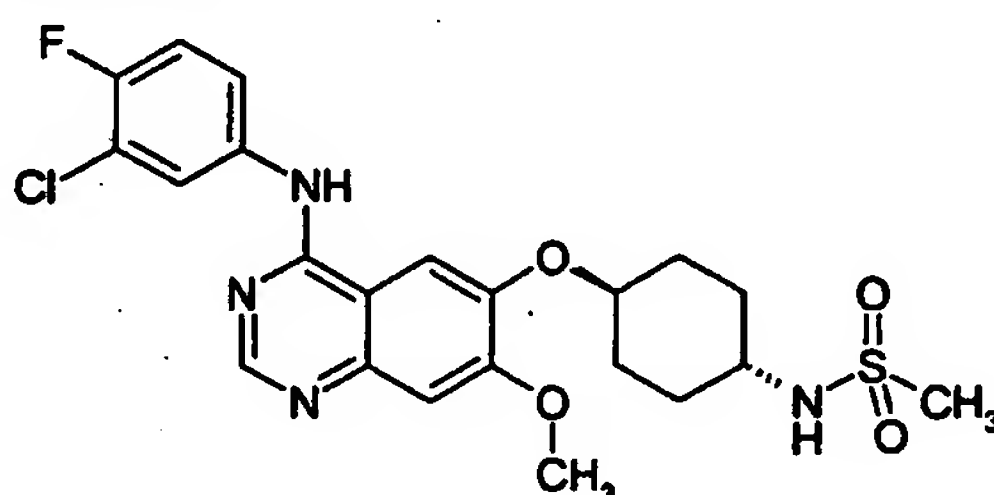
Hergestellt durch Umsetzung von 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin x Trifluoressigsäure mit Methansulfonsäurechlorid in Gegenwart von Hünigbase in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.77 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 40:10:1)

5 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 495, 497 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 3 werden folgende Verbindungen erhalten:

10 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

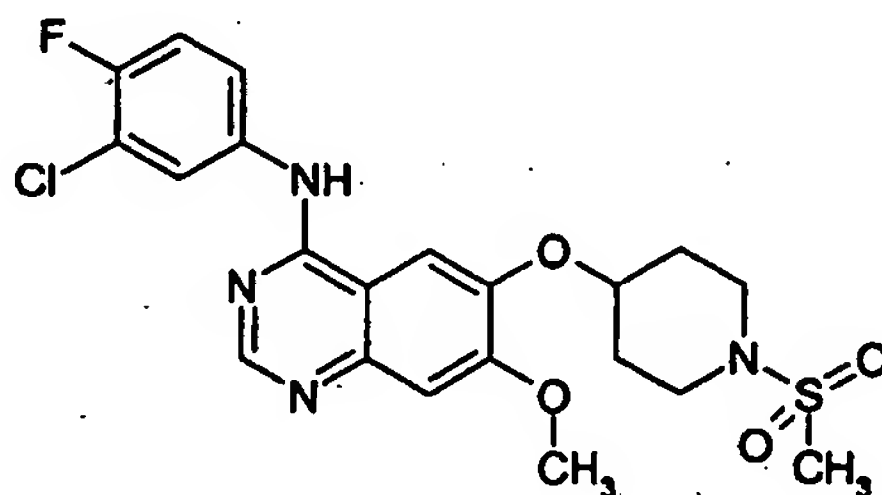


R<sub>F</sub>-Wert: 0.20 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 495, 497 [M+H]<sup>+</sup>

15

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

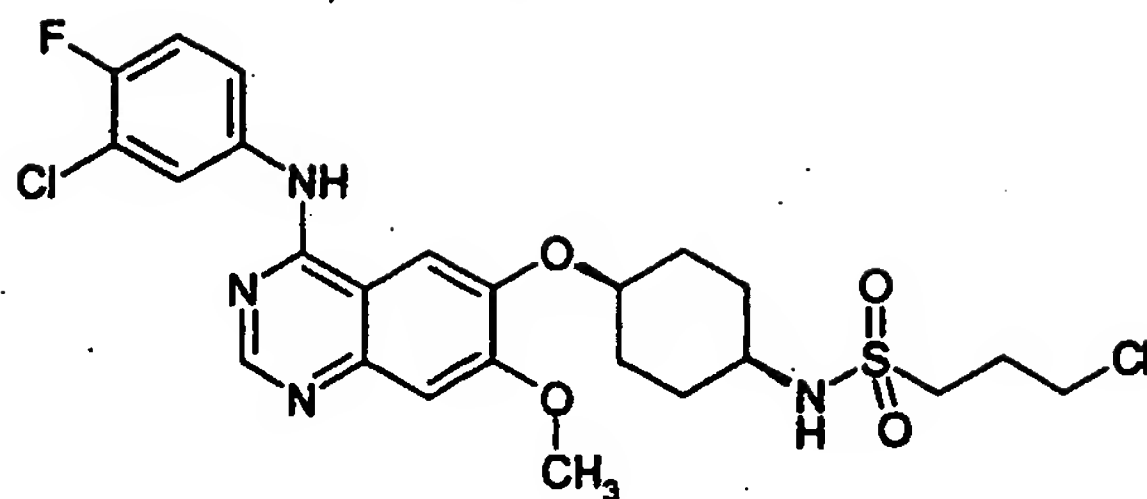


20 R<sub>F</sub>-Wert: 0.59 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 481, 483 [M+H]<sup>+</sup>

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(3-chlor-propyl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

57

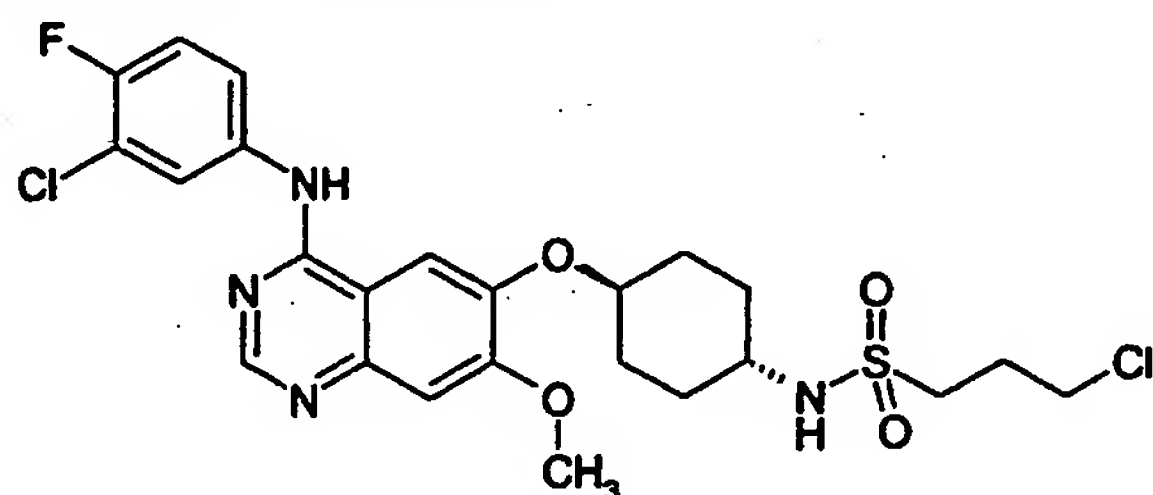


Die Umsetzung erfolgt mit 3-Chlorpropansulfonylchlorid.

$R_f$ -Wert: 0.79 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

5 Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>):  $m/z$  = 555, 557, 559 [M-H]<sup>-</sup>

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(3-chlor-propyl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin



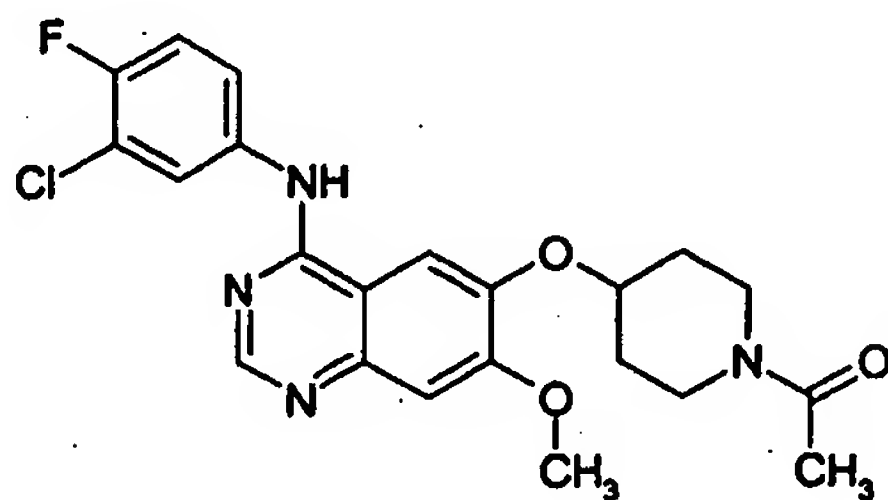
10

Die Umsetzung erfolgt mit 3-Chlorpropansulfonylchlorid.

$R_f$ -Wert: 0.42 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 557, 559, 561 [M+H]<sup>+</sup>

15 (5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methylcarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

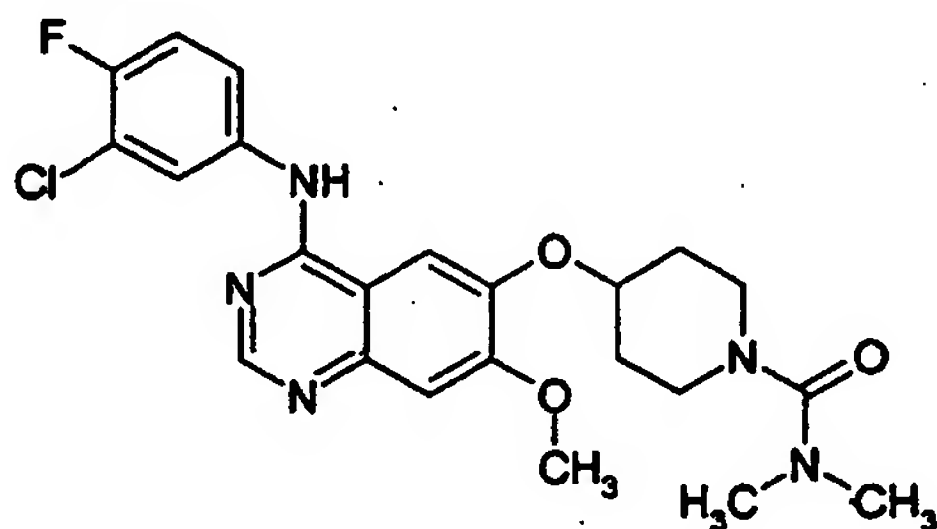


Die Umsetzung erfolgt mit Acetanhydrid.

20 Schmelzpunkt: 216°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 445, 447 [M+H]<sup>+</sup>

- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(dimethylamino)carbonyl]-piperidin-4-yl-oxy}-7-methoxy-chinazolin



5

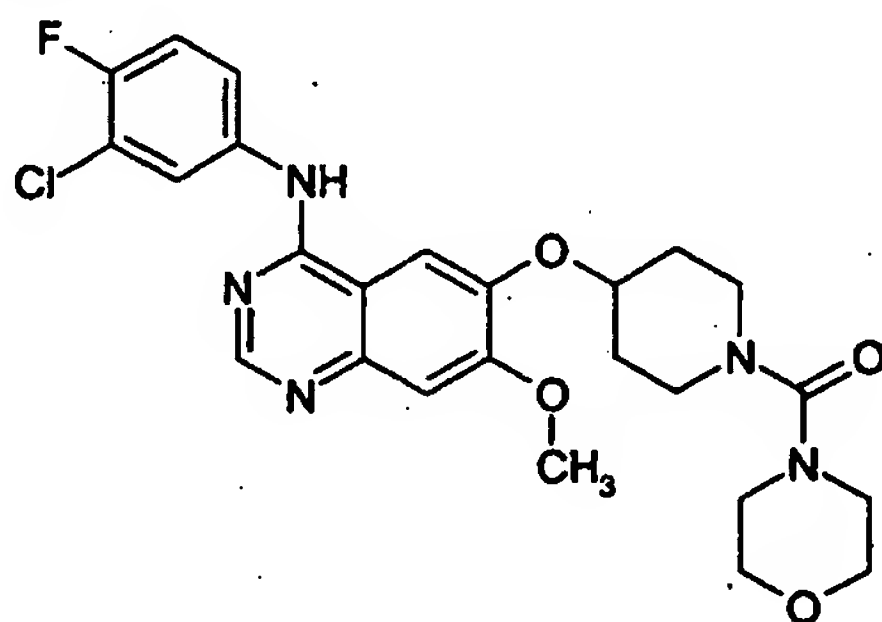
Die Umsetzung erfolgt mit N,N-Dimethylcarbamoylchlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.28 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 474, 476 [M+H]<sup>+</sup>

10

- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yl-oxy}-7-methoxy-chinazolin



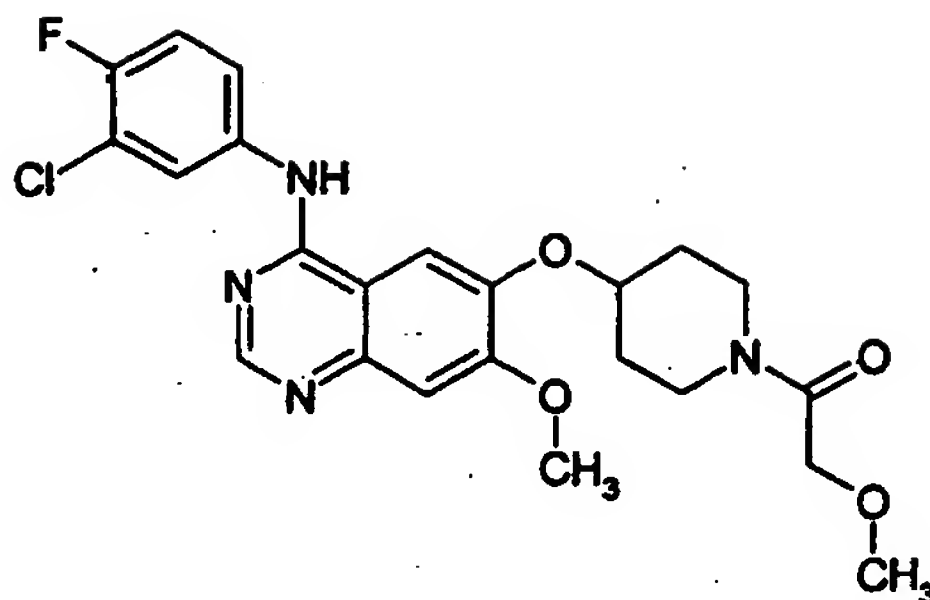
- 15 Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)carbonylchlorid in Acetonitril.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.37 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 516, 518 [M+H]<sup>+</sup>

- 20 (8) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yl-oxy}-7-methoxy-chinazolin

59

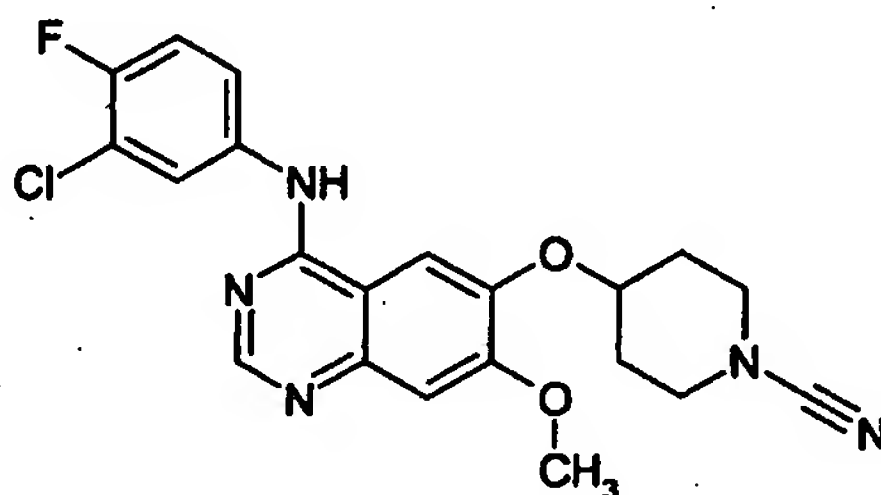


Die Umsetzung erfolgt mit Methoxyessigsäurechlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

5 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 475, 477 [M+H]<sup>+</sup>

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin



10

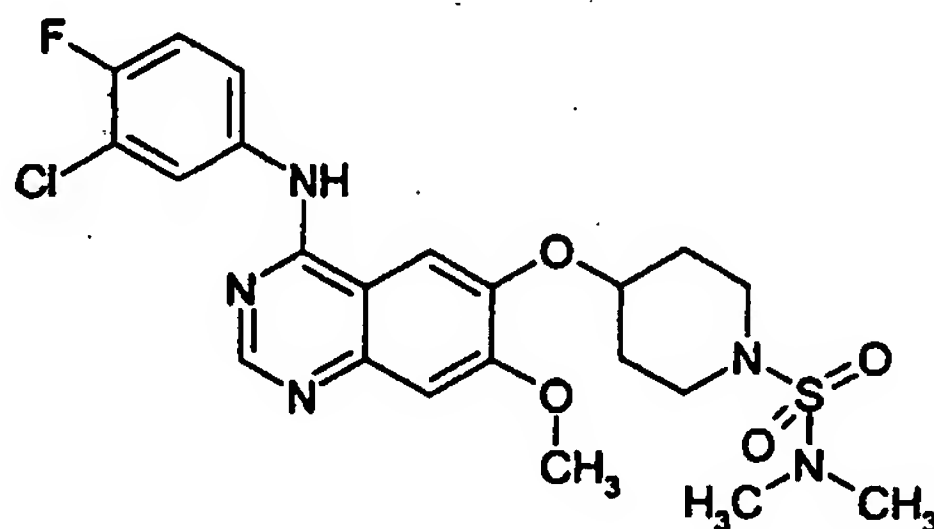
Die Umsetzung erfolgt mit Bromcyan in Methylenchlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 428, 430 [M+H]<sup>+</sup>

15

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(dimethylamino)sulfonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin



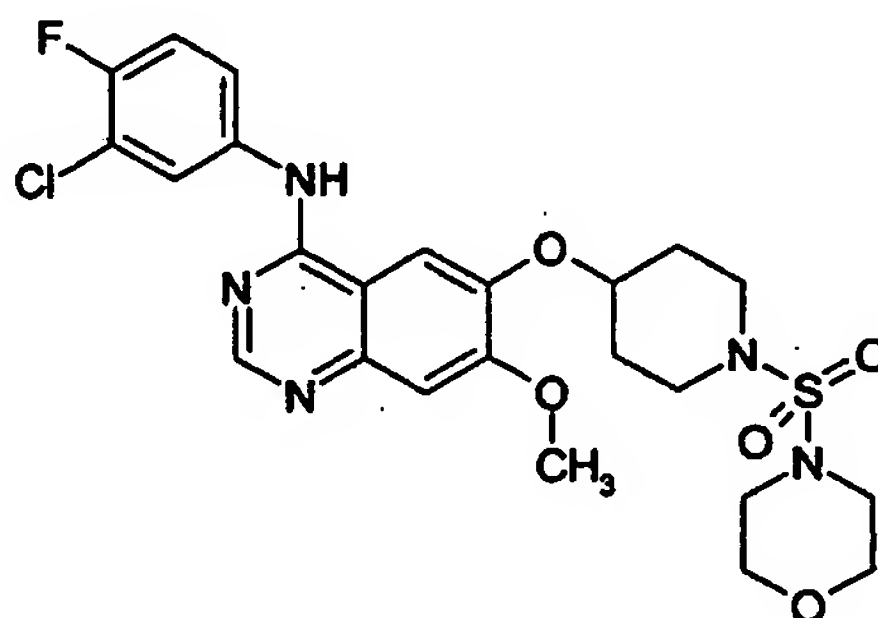
20 Die Umsetzung erfolgt mit N,N-Dimethylsulfamoylchlorid in Acetonitril.



R<sub>F</sub>-Wert: 0.24 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/  
Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 510, 512 [M+H]<sup>+</sup>

- 5 (11) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-piperidin-4-yloxy}-  
7-methoxy-chinazolin



Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)sulfonylchlorid in Acetonitril.

- 10 R<sub>F</sub>-Wert: 0.29 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/  
Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 552, 554 [M+H]<sup>+</sup>

- 15 (12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-3-yloxy)-7-  
methoxy-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.33 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/  
Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 481, 483 [M+H]<sup>+</sup>

- 20 (13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-1-methansulfonyl-pyrrolidin-3-yloxy)-7-  
methoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 249°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 467, 469 [M+H]<sup>+</sup>

- 25 (14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methansulfonylamino-ethyl)-piperidin-4-  
yloxy]-7-methoxy-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.49 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/  
Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 524, 526 [M+H]<sup>+</sup>

(15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

5 Die Umsetzung erfolgt mit Acetanhydrid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.51 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 488, 490 [M+H]<sup>+</sup>

10 (16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit N,N-Dimethylsulfamoylchlorid in Acetonitril.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.69 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 524, 526 [M+H]<sup>+</sup>

15

(17) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)carbonylchlorid in Acetonitril.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.38 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

20 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 530, 532 [M+H]<sup>+</sup>

(18) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)sulfonylchlorid in Acetonitril.

25 Schmelzpunkt: 237°C

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 564, 566 [M-H]<sup>-</sup>

(19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

30 R<sub>F</sub>-Wert: 0.66 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 493, 495 [M-H]<sup>-</sup>

(20) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-ethoxy)-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Acetylchlorid in Acetonitril.

Schmelzpunkt: 224°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 475, 477 [M+H]<sup>+</sup>

- 5 (21) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methansulfonamino-ethoxy)-chinazolin

Schmelzpunkt: 227°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 511, 513 [M+H]<sup>+</sup>

- 10 (22) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-3-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Acetylchlorid in Acetonitril. Cis- und trans-Isomer werden chromatographisch über eine Kieselgelsäule getrennt.

- 15 R<sub>F</sub>-Wert: 0.43 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 459, 461 [M+H]<sup>+</sup>

- (23) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-3-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

- 20 Die Umsetzung erfolgt mit Acetylchlorid in Acetonitril. Cis- und trans-Isomer werden chromatographisch über eine Kieselgelsäule getrennt.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.49 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 459, 461 [M+H]<sup>+</sup>

25

- (24) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(3-acetylamino-propyloxy)-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Acetylchlorid.

Schmelzpunkt: 225°C

- 30 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 489, 491 [M+H]<sup>+</sup>

- (25) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(3-methansulfonamino-propyloxy)-chinazolin

Schmelzpunkt: 222°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 525, 527 [M+H]<sup>+</sup>

(26) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.44 (Kieselgel, Methylenchlorid /Methanol = 9:1)

5 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 451, 453 [M+H]<sup>+</sup>

(27) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)carbonylchlorid in Acetonitril.

10 R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid /Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 486, 488 [M+H]<sup>+</sup>

(28) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Acetanhydrid.

15 R<sub>F</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid /Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 415, 417 [M+H]<sup>+</sup>

(29) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(dimethylamino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-chinazolin

20 Die Umsetzung erfolgt mit N,N-Dimethylcarbonylchlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.47 (Kieselgel, Methylenchlorid /Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 444, 446 [M+H]<sup>+</sup>

(30) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

25

Die Umsetzung erfolgt mit Acetanhydrid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 459, 461 [M+H]<sup>+</sup>

30 (31) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit N,N-Dimethylcarbonylchlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 488, 490 [M+H]<sup>+</sup>

(32) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(2-methoxy-acetylamino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Methoxyessigsäurechlorid.

5  $R_f$ -Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 489, 491 [M+H]<sup>+</sup>

(33) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-chinazolin

10 Die Umsetzung erfolgt mit Methoxyessigsäurechlorid.

$R_f$ -Wert: 0.41 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 445, 447 [M+H]<sup>+</sup>

(34) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-isopropyloxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

15

Die Umsetzung erfolgt mit Chlorameisensäureisopropylester.

$R_f$ -Wert: 0.67 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 98:2:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 489, 491 [M+H]<sup>+</sup>

20 (35) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Bromcyan in Methylenchlorid.

$R_f$ -Wert: 0.49 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>):  $m/z$  = 396, 398 [M-H]<sup>-</sup>

25 (36) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(dimethylamino)sulfonyl]-piperidin-4-yloxy}-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit N,N-Dimethylsulfamoylchlorid in Acetonitril.

$R_f$ -Wert: 0.34 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 480, 482 [M+H]<sup>+</sup>

30

(37) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-piperidin-4-yloxy}-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)sulfonylchlorid in Acetonitril.

$R_f$ -Wert: 0.15 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 522, 524 [M+H]<sup>+</sup>

(38) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-  
chinazolin

5 Die Umsetzung erfolgt mit Acetanhydrid in Acetonitril.

Schmelzpunkt: 221°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 458, 460 [M+H]<sup>+</sup>

10 (39) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(diethylamino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-  
7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit N,N-Diethylcarbamoylechlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 502, 504 [M+H]<sup>+</sup>

15 (40) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-  
7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Piperidin-1-yl)carbonylchlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.51 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 512, 514 [M-H]<sup>-</sup>

20

(41) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(pyrrolidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-  
7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Pyrrolidin-1-yl)carbonylchlorid.

Schmelzpunkt: 237°C

25 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 500, 502 [M+H]<sup>+</sup>

(42) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(4-methyl-piperazin-1-yl)carbonyl]-  
piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (4-Methyl-piperazin-1-yl)carbonylchlorid-hydrochlorid.

30 R<sub>F</sub>-Wert: 0.28 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak =  
90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 527, 529 [M-H]<sup>-</sup>



(43) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt in Methylenchlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.71 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

5 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 509, 511 [M+H]<sup>+</sup>

(44) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Acetanhydrid.

10 Schmelzpunkt: 234°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 473, 475 [M+H]<sup>+</sup>

(45) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-[N-(2-methoxy-acetyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

15 Die Umsetzung erfolgt mit Methoxyessigsäurechlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 503, 505 [M+H]<sup>+</sup>

(46) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-dimethylaminocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

20

Die Umsetzung erfolgt mit N,N-Dimethylcarbonylchlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.51 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 502, 504 [M+H]<sup>+</sup>

(47) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-[N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

25

Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)carbonylchlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 544, 546 [M+H]<sup>+</sup>

30

(48) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-[N-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)sulfonylchlorid in Acetonitril.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.24 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/  
Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 580, 582 [M+H]<sup>+</sup>

- 5 (49) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-dimethylaminosulfonyl-N-methyl-  
amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit N,N-Dimethylsulfamoylchlorid in Acetonitril.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.53 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 538, 540 [M+H]<sup>+</sup>

10

- (50) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethansulfonylamino-cyclohexan-1-  
yloxy)-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Ethansulfonsäurechlorid in Methylenchlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.41 (Kieselgel, Essigester)

- 15 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 509, 511 [M+H]<sup>+</sup>

- (51) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-  
yloxy}-7-ethoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)carbonylchlorid.

- 20 R<sub>F</sub>-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 530, 532 [M+H]<sup>+</sup>

- (52) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-  
chinazolin

- 25 R<sub>F</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 495, 497 [M+H]<sup>+</sup>

- (53) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-  
ethoxy-chinazolin

- 30 Die Umsetzung erfolgt mit Methoxyessigsäurechlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 489, 491 [M+H]<sup>+</sup>

(54) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.47 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 525, 527 [M+H]<sup>+</sup>

5

(55) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)carbonylchlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

10 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 560, 562 [M+H]<sup>+</sup>

(56) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Methoxyessigsäurechlorid.

15 R<sub>F</sub>-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 519, 521 [M+H]<sup>+</sup>

(57) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

20 Die Umsetzung erfolgt mit Acetanhydrid.

Schmelzpunkt: 281°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 459, 461 [M+H]<sup>+</sup>

(58) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(2-methoxy-acetylamino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

25

Die Umsetzung erfolgt mit Methoxyessigsäurechlorid.

Schmelzpunkt: 264°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 489, 491 [M+H]<sup>+</sup>

30 (59) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Piperidin-1-yl)carbonylchlorid.

Schmelzpunkt: 253°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 542, 544 [M+H]<sup>+</sup>

(60) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-methyl-piperazin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (4-Methyl-piperazin-1-yl)carbonylchlorid-hydrochlorid.

5 Schmelzpunkt: 262°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 557, 559 [M+H]<sup>+</sup>

(61) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-ethansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

10 Die Umsetzung erfolgt mit Ethansulfonsäurechlorid in Methylenchlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.19 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 523, 525 [M+H]<sup>+</sup>

15 (62) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)carbonylchlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.33 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

20 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 530, 532 [M+H]<sup>+</sup>

(63) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)sulfonylchlorid in Acetonitril.

25 R<sub>F</sub>-Wert: 0.81 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 566, 568 [M+H]<sup>+</sup>

(64) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Acetanhydrid.

30 R<sub>F</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 417 [M+H]<sup>+</sup>

(65) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Methoxyessigsäurechlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.37 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 447 [M+H]<sup>+</sup>

5

(66) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.59 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 453 [M+H]<sup>+</sup>

10

(67) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)carbonylchlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.43 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

15 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 488 [M+H]<sup>+</sup>

(68) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid /Methanol = 9:1)

20 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 509, 511 [M+H]<sup>+</sup>

(69) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)carbonylchlorid.

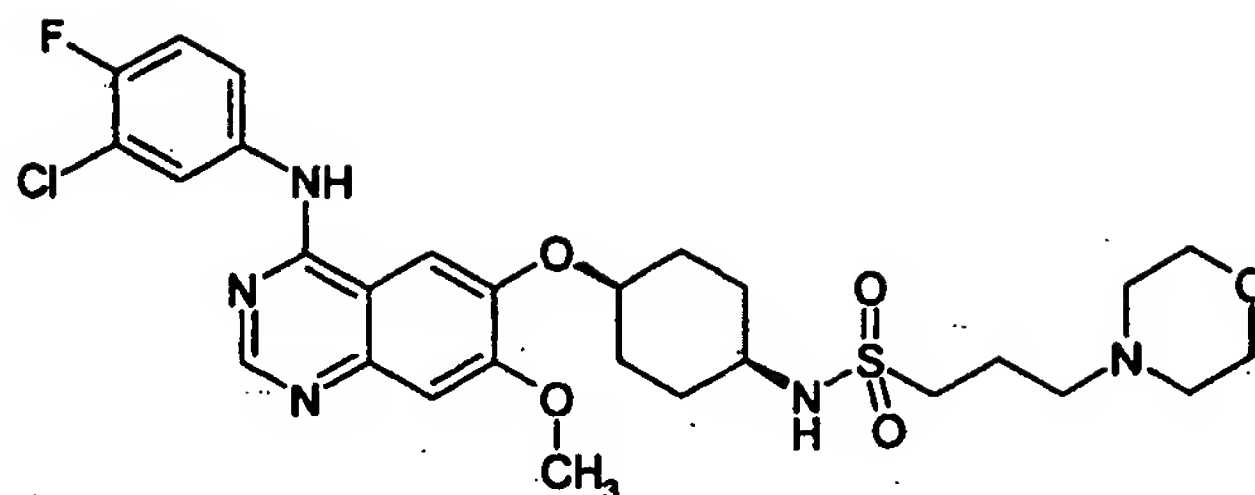
25 R<sub>F</sub>-Wert: 0.54 (Kieselgel, Methylenchlorid /Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 544, 546 [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel 4

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-[[3-(morpholin-4-yl)-propyl]sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

---



Zu 60 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(3-chlor-propyl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin in 2 ml Acetonitril werden 23 µl Morpholin  
 5 gegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch in Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (9:1) als Laufmittel gereinigt.

10 Ausbeute: 18 mg (27% der Theorie)

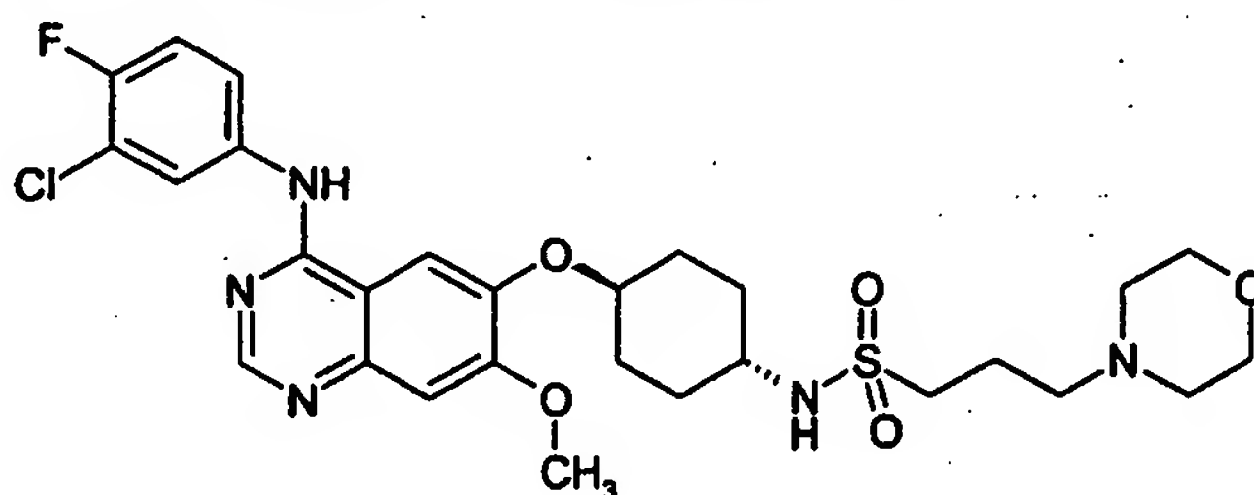
$R_f$ -Wert: 0.36 (Kieselgel, Methylenchlorid /Methanol = 9:1)

Massenspektrum ( $ESI^+$ ):  $m/z$  = 608, 610  $[M+H]^+$

Analog Beispiel 4 werden folgende Verbindungen erhalten:

15

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-{[3-(morpholin-4-yl)-propyl]sulfonylamino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin



20  $R_f$ -Wert: 0.16 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum ( $ESI^+$ ):  $m/z$  = 608, 610  $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-[4-(morpholin-4-yl)-butyloxy]-chinazolin



Durchführung in Gegenwart von Natriumcarbonat und Natriumiodid in N-Methylpyrrolidon bei 100°C.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.18 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 40:10:0.5)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 531, 533 [M+H]<sup>+</sup>

5

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-[4-(morpholin-4-yl)-butyloxy]-chinazolin

Durchführung in Gegenwart von Natriumcarbonat und Natriumiodid in N-Methylpyrrolidon bei 100°C.

10 R<sub>F</sub>-Wert: 0.32 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 80:20:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 517, 519 [M+H]<sup>+</sup>

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)acetyl]-piperidin-4-yloxy}-chinazolin

15 Durchführung in Gegenwart von Hünigbase in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid /Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 500, 502 [M+H]<sup>+</sup>

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-dimethylaminoacetyl-piperidin-4-yloxy)-chinazolin

20

Durchführung in Gegenwart von Hünigbase in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.11 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 458, 460 [M+H]<sup>+</sup>

25

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-dimethylaminoacetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

Durchführung in Gegenwart von Hünigbase in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.19 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

30 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 488, 490 [M+H]<sup>+</sup>

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)acetyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Durchführung in Gegenwart von Hünigbase in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur.

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 530, 532 [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel 5

- 5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid

Eine Lösung aus 370 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-1-(tert.-butoxy-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxy-chinazolin in 5 ml Dioxan wird mit 0.32 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der  
10 ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit reichlich Dioxan nachgewaschen. Das Rohprodukt wird in wenig Methanol gelöst und durch Zugabe der gleichen Menge Essigester wieder ausgefällt. Der so erhaltene weiße Feststoff wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 200 mg (57 % der Theorie)

- 15 Schmelzpunkt: 281°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 389, 391 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 5 werden folgende Verbindungen erhalten:

- 20 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid

Schmelzpunkt: 263°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 403, 505 [M+H]<sup>+</sup>

- 25 (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-amino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid

Schmelzpunkt: 277°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 446, 448 [M+H]<sup>+</sup>

- 30 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 417, 419 [M+H]<sup>+</sup>

- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-amino-ethoxy)-chinazolin-dihydrochlorid

Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in Methylenchlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.58 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/

5 Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 433, 435 [M+H]<sup>+</sup>

- (5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(3-amino-propyloxy)-chinazolin-dihydrochlorid

10 Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in Methylenchlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.44 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Methanol/5%ige wässrige

Natriumchlorid-Lösung = 7:3)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 447, 449 [M+H]<sup>+</sup>

- 15 (6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-amino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-chinazolin-dihydrochlorid

R<sub>F</sub>-Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/

Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 416, 418 [M+H]<sup>+</sup>

20

- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid

Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in Methylenchlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.35 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/

25 Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 431, 433 [M+H]<sup>+</sup>

- (8) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid

30 Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in Methylenchlorid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/

Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 375 [M+H]<sup>+</sup>

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid

Schmelzpunkt: 251°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 431, 433 [M+H]<sup>+</sup>

5

#### Beispiel 6

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin

Ein Gemisch aus 9.00 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-  
10 7-benzyloxy-chinazolin-hydrochlorid und 50 ml Trifluoressigsäure wird 1.5 Stunden auf  
100°C erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und der Rückstand  
in 10 ml Acetonitril aufgenommen. Diese Lösung wird unter kräftigem Rühren auf 100  
ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung getropft. Nach 1.5 Stunden wird der  
entstandene Niederschlag abgesaugt und mehrmals mit Wasser nachgewaschen. Das  
15 Rohprodukt wird mit Diethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 5.90 g (87 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.21 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 390, 392 [M+H]<sup>+</sup>

20 Analog Beispiel 6 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-  
chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.44 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

25 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 376, 378 [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel 7

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-[3-(morpholin-4-yl)-  
30 propyloxy]-chinazolin

Ein Gemisch aus 300 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-  
7-hydroxy-chinazolin, 130 mg 3-(Morpholin-4-yl)-propylchlorid und 530 mg  
Kaliumcarbonat in 5 ml N,N-Dimethylformamid wird über Nacht bei 80°C gerührt. Zur  
Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 25 ml Wasser verdünnt und mit Essigester

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 250 mg (63 % der Theorie)

5 Schmelzpunkt: 205°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 517, 519 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 7 werden folgende Verbindungen erhalten:

10 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-[2-(morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.33 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 40:10:0.5)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 503, 505 [M+H]<sup>+</sup>

15 (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.76 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 418, 420 [M+H]<sup>+</sup>

20 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.20 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 501, 503 [M+H]<sup>+</sup>

25 (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-[2-(morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.19 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 489, 491 [M+H]<sup>+</sup>

30 (5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.57 (Kieselgel, Methylenchlorid /Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 448, 450 [M+H]<sup>+</sup>

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-[2-(tert.-butyloxycarbonylamino)-ethoxy]-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.64 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 533, 535 [M+H]<sup>+</sup>

5

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-propyloxy]-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.74 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 547, 549 [M+H]<sup>+</sup>

10

### Beispiel 8

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-chinazolin

15 Eine Lösung aus 4.55 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-trifluoracetyl-piperidin-4-yloxy)-chinazolin-hydrochlorid in 35 ml Methanol wird mit 13 ml 3 N Natronlauge versetzt und ca. eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird mit  
20 Diethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 3.00 g (89 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.48 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 373, 375 [M+H]<sup>+</sup>

25

Analog Beispiel 8 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin

30 R<sub>F</sub>-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 417, 419 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin



R<sub>F</sub>-Wert: 0.10 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 447, 449 [M+H]<sup>+</sup>

5 Beispiel 9

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(ethylamino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

10 Hergestellt durch Umsetzung von 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin mit Ethylisocyanat in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.53 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 474, 476 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 9 werden folgende Verbindungen erhalten:

15

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(isopropylamino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 236°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 486, 488 [M+H]<sup>+</sup>

20

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(phenylamino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 522, 524 [M+H]<sup>+</sup>

25

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(ethylamino)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 502, 504 [M+H]<sup>+</sup>

30

Beispiel 10

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(dimethylamino)carbonylmethyl]-piperidin-4-yloxy}-chinazolin

Hergestellt durch Umsetzung von 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-chinazolin mit 2-Chlor-N,N-dimethylacetamid in Gegenwart von Kaliumcarbonat in N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.24 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

5 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 458, 460 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 10 werden folgende Verbindungen erhalten:

10 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonylmethyl]-piperidin-4-yloxy}-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.42 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 500, 502 [M+H]<sup>+</sup>

15 (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-aminocarbonylmethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 251°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 460, 462 [M+H]<sup>+</sup>

20 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(dimethylamino)carbonylmethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 233°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 488, 490 [M+H]<sup>+</sup>

25 (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonylmethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 245°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 530, 532 [M+H]<sup>+</sup>

30 Beispiel 11

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

---

Zu einem Gemisch aus 300 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid, 82 mg Tetrahydropyran-4-carbonsäure und 0.54 ml Hünigbase in 5 ml N,N-Dimethylformamid werden 90 mg 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol und 250 mg 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat  
5 gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird es mit 25 ml Essigester versetzt und mit Wasser, 10%iger Kaliumcarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird mit wenig Essigester verrührt, abgesaugt und getrocknet.

10 Ausbeute: 250 mg (77 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.43 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 515, 517 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 11 werden folgende Verbindungen erhalten:

15

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.44 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 529, 531 [M+H]<sup>+</sup>

20

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.31 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 543, 545 [M+H]<sup>+</sup>

25

#### Beispiel 12

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[[[1,4]oxazepan-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

30

Zu 900 mg 1-Methyl-3-[[[1,4]oxazepan-4-yl)carbonyl]-3*H*-imidazol-1-ium-iodid in 10 ml Methylenchlorid werden 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid und 1.05 ml Triethylamin gegeben. Die gelbliche Suspension wird ca. 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 50 ml Methylenchlorid versetzt und mit Wasser sowie

10%iger Zitronensäure extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak als Laufmittel chromatographiert. Das gewünschte Produkt wird mit  
5 Diethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 800 mg (80 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 530, 532 [M+H]<sup>+</sup>

10

Analog Beispiel 12 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

15 R<sub>F</sub>-Wert: 0.41 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 544, 546 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

20 R<sub>F</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 530, 532 [M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel 13

25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin

Zu 175 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin in 1 ml Tetrahydrofuran werden 35 µl 37 %ige wässrige Formalinlösung und 110 mg Natriumtriaceoxyborhydrid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird ca. vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung werden 5 ml gesättigte Natriumhydrogen-  
30 carbonat-Lösung zugegeben und das Gemisch wird gründlich durchgerührt. Dann werden 20 ml Essigester zugegeben und die wässrige Phase wird abgetrennt. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird mit Diisopropylether verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 144 mg (80 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 60:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 431, 433 [M+H]<sup>+</sup>

5

Analog Beispiel 13 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin

10 R<sub>F</sub>-Wert: 0.85 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 60:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 461, 463 [M+H]<sup>+</sup>

15 (2) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-hydrochlorid

R<sub>F</sub>-Wert: 0.26 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 389 [M+H]<sup>+</sup>

20 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-dimethylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.80 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 445, 447 [M+H]<sup>+</sup>

25 Beispiel 14

4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butoxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

30 Ein Gemisch aus 3.00 g 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin, 4.50 g 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-(p-toluolsulfonyloxy)-piperidin und 2.90 g Kaliumcarbonat in 30 ml N,N-Dimethylformamid wird zwei Tage bei 60 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch mit 200 ml Essigester versetzt und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird

über eine Kieselgel-Säule mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 3.25 g (67 % der Theorie)

5  $R_f$ -Wert: 0.25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 475 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 14 werden folgende Verbindungen erhalten:

10 (1) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

$R_f$ -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 376 [M+H]<sup>+</sup>

15 Beispiel 15

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(tert.-butyloxycarbonylamino)-ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Ein Gemisch aus 410 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid, 240 mg N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-2-brom-ethylamin und 360 mg Kaliumcarbonat in 5 ml N,N-Dimethylformamid wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden nochmals 80 mg N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-2-brom-ethylamin zugesetzt und das Reaktionsgemisch wird weitere vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird es mit Wasser verdünnt und mit  
25 Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol (95:5 auf 90:1) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 370 mg (79 % der Theorie)

30  $R_f$ -Wert: 0.33 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>):  $m/z$  = 544, 546 [M-H]<sup>-</sup>

Analog Beispiel 15 wird folgende Verbindung erhalten:



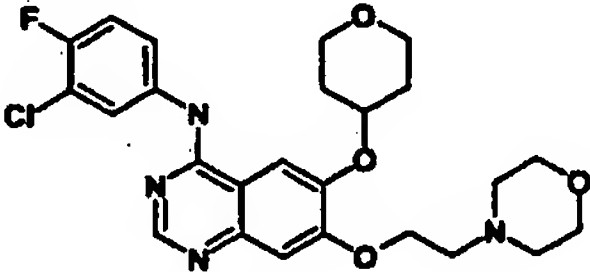
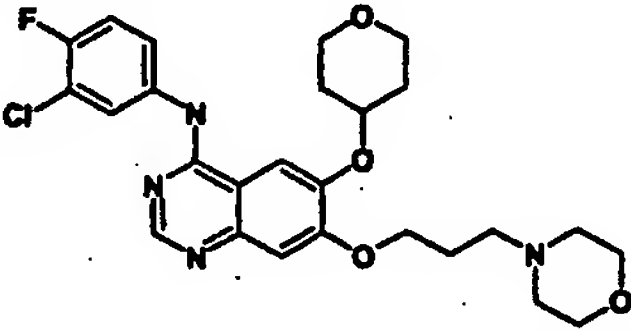
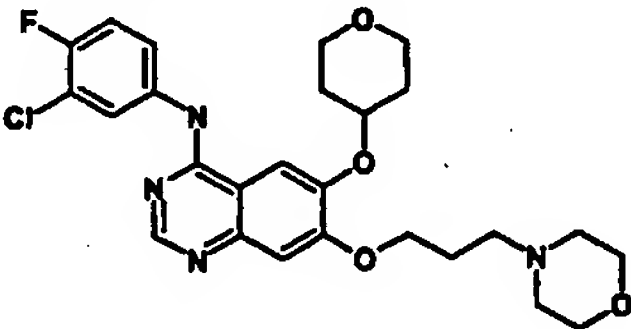
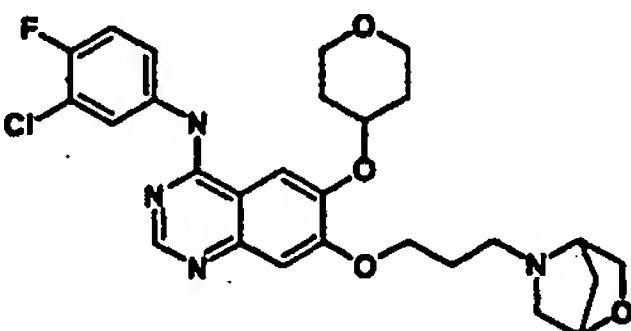
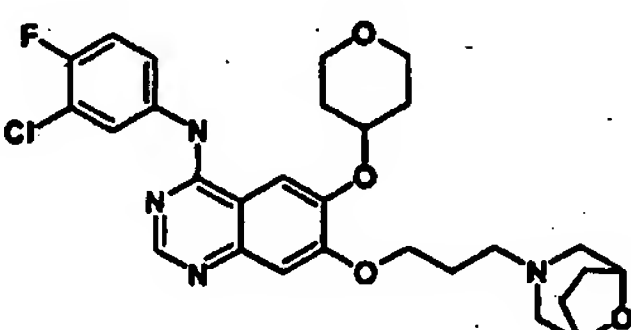
(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(tert.-butoxycarbonylamino)-ethyl]-piperidin-4-yloxy}-chinazolin

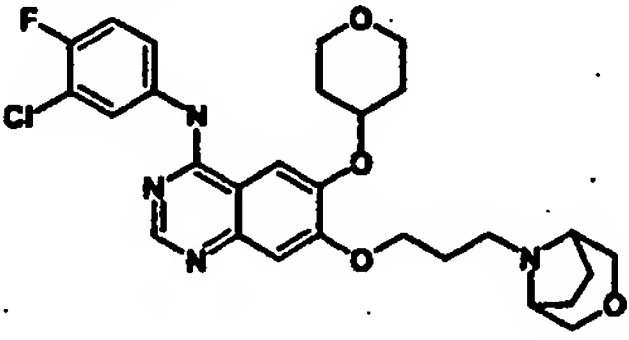
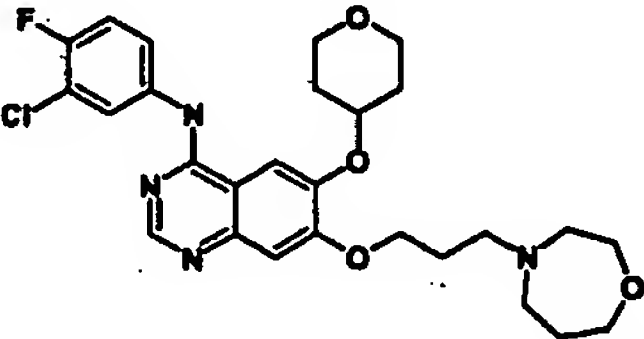
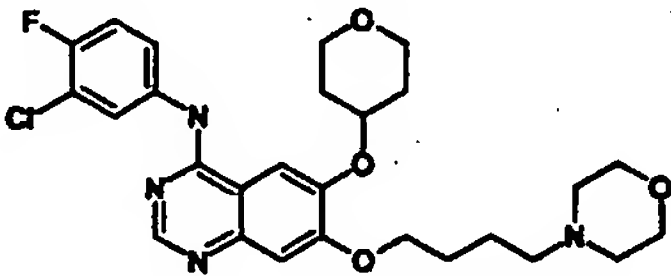
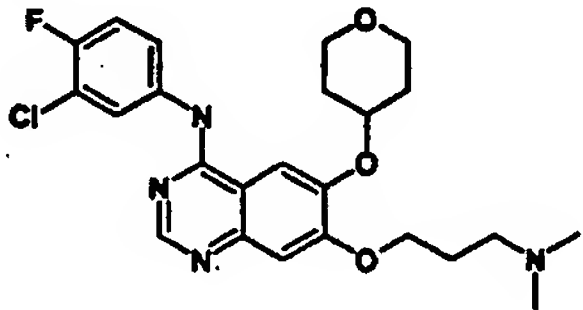
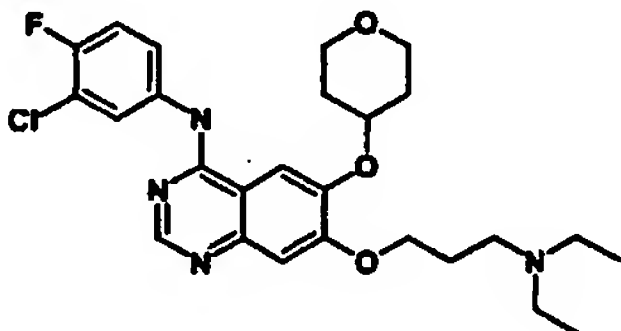
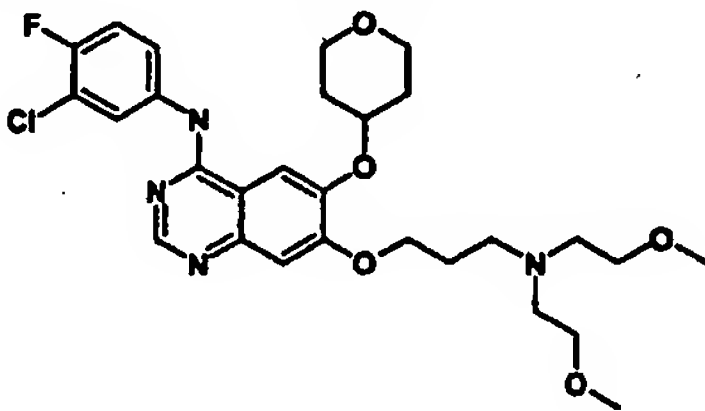
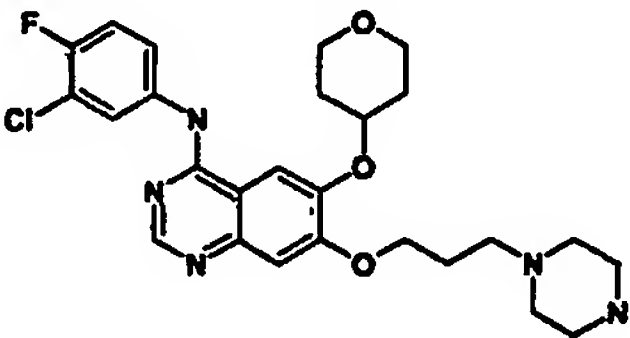
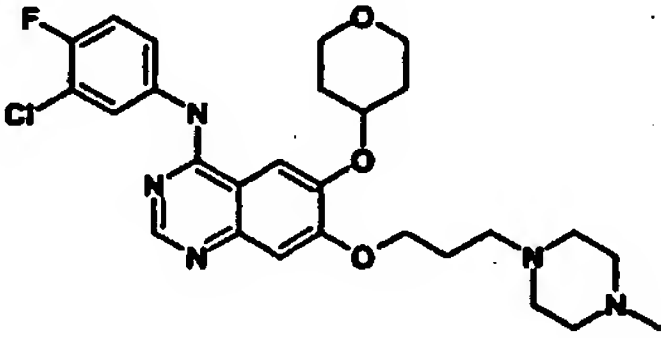
R<sub>F</sub>-Wert: 0.38 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/

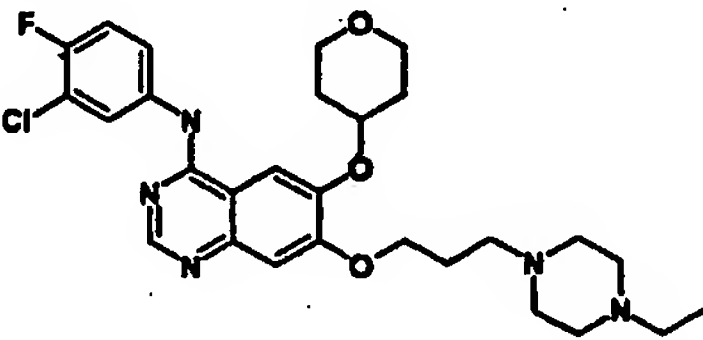
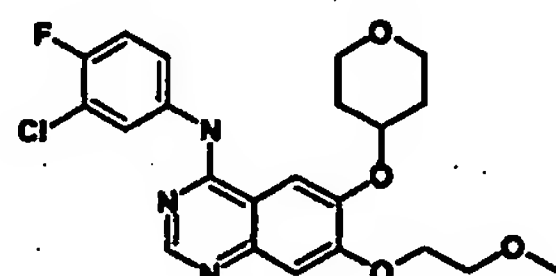
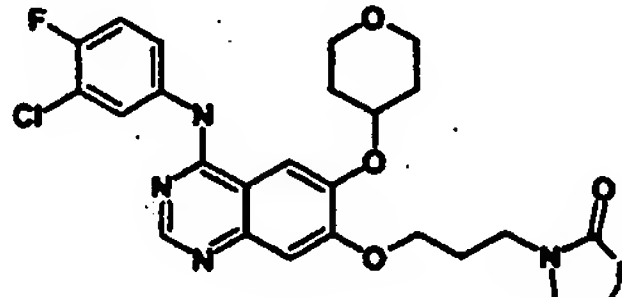
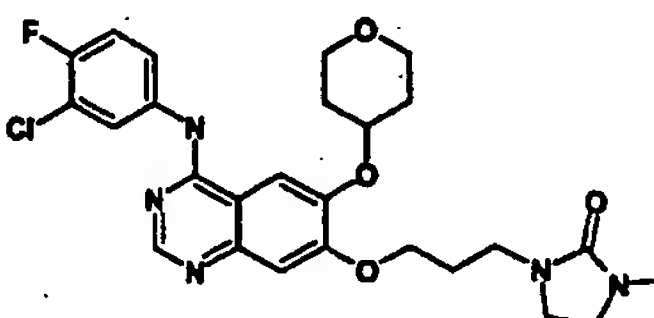
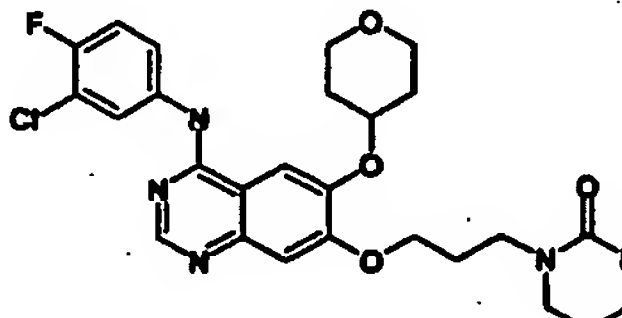
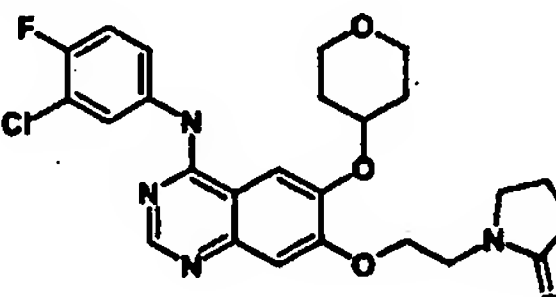
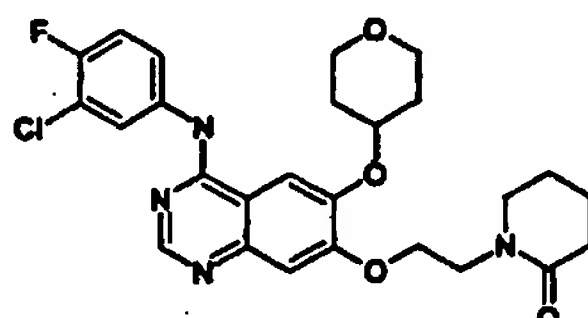
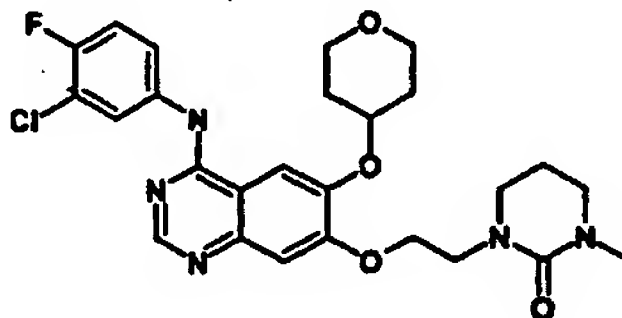
5 Trifluoressigsäure = 50:50:1)

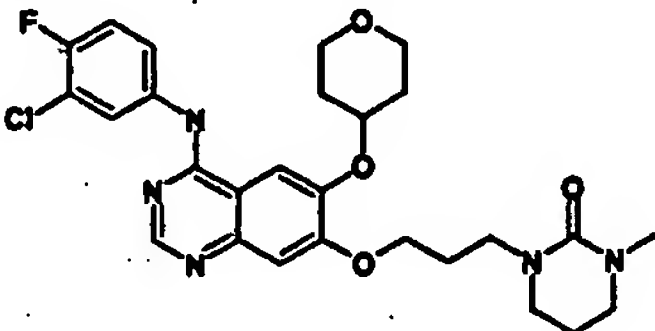
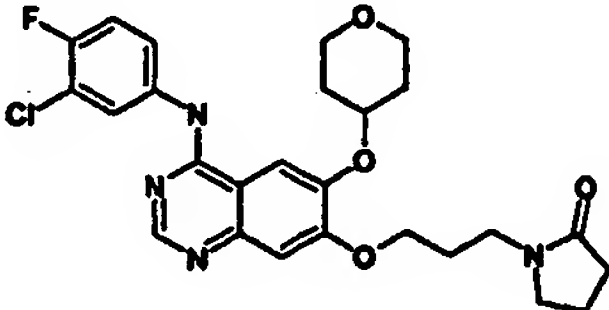
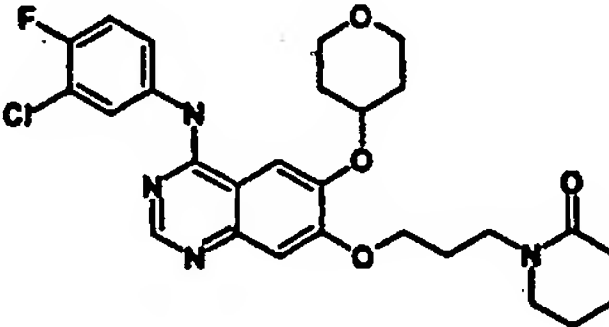
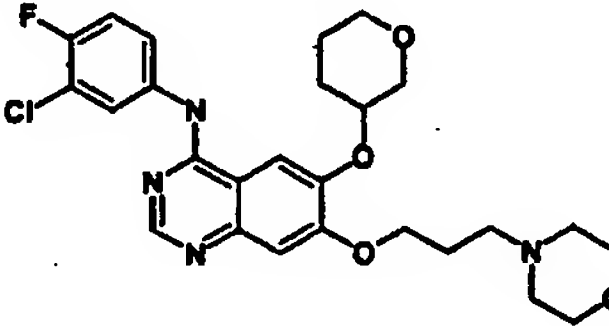
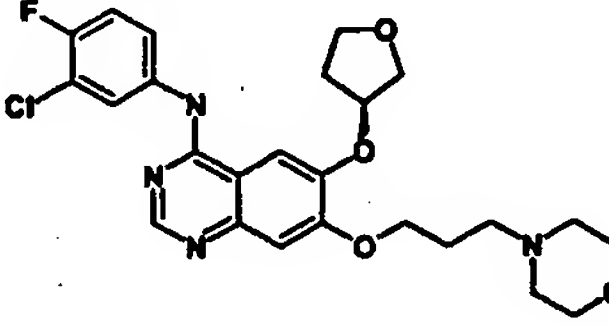
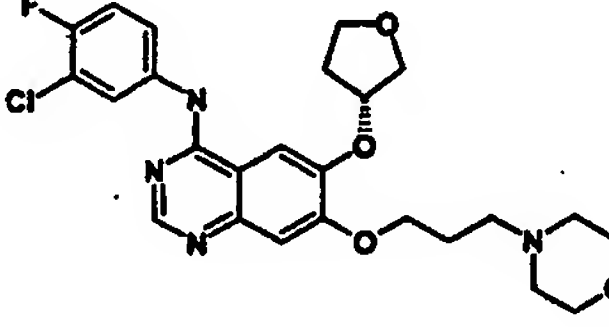
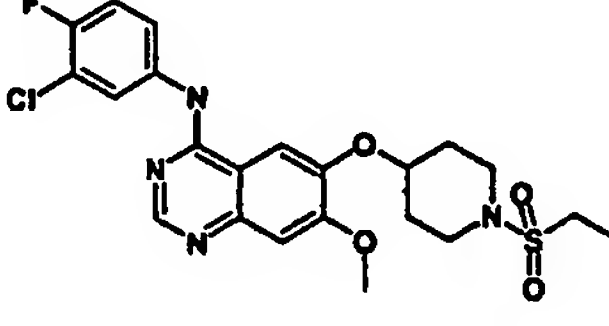
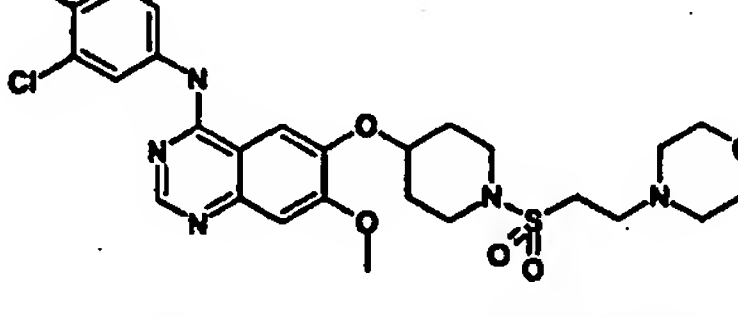
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 516, 518 [M+H]<sup>+</sup>

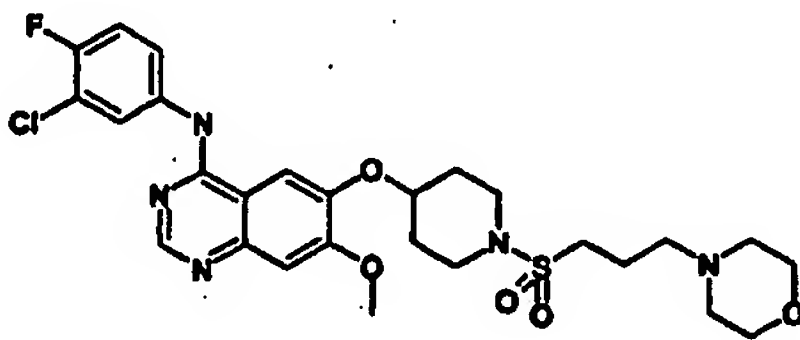
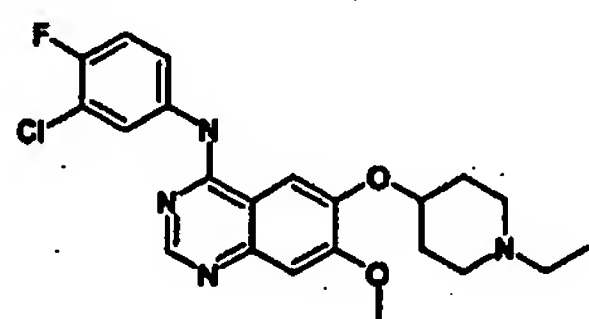
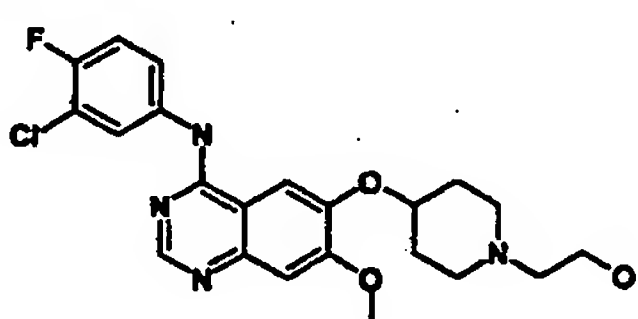
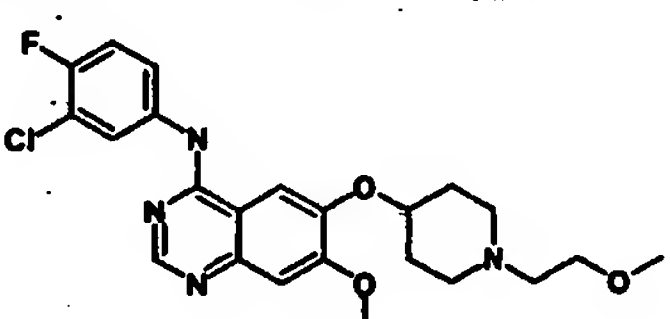
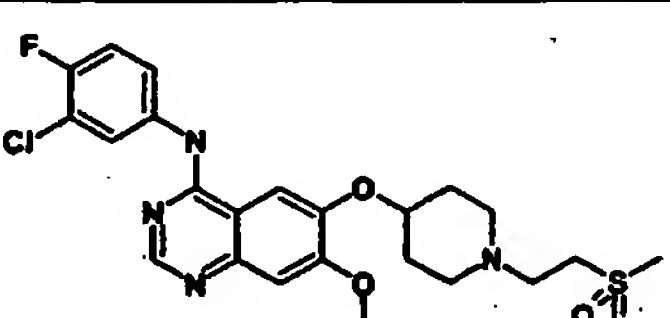
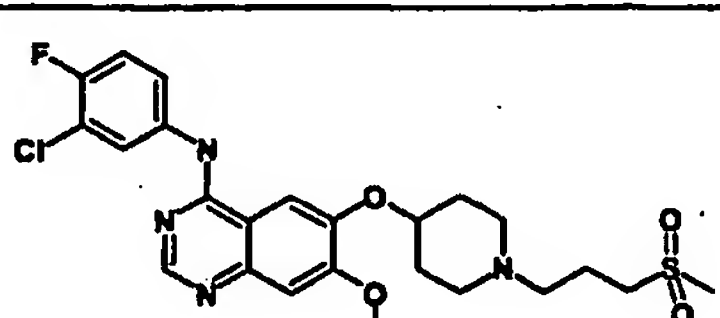
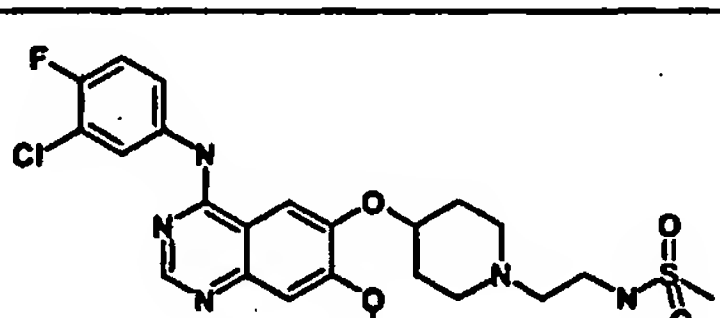
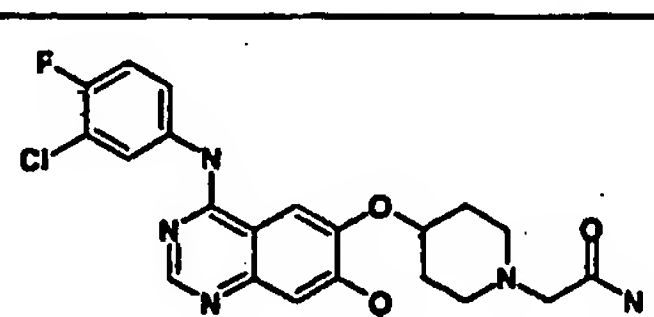
Analog den vorstehend genannten Beispielen und anderen literaturbekannten  
10 Verfahren können auch folgende Verbindungen hergestellt werden:

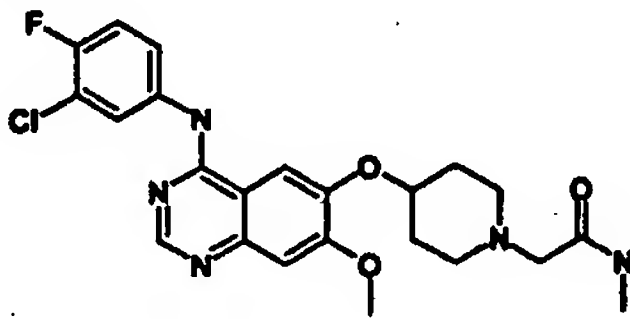
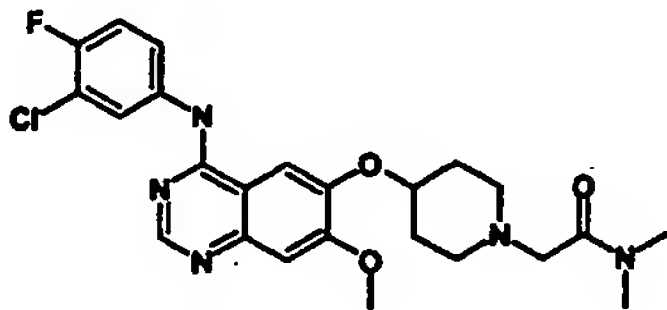
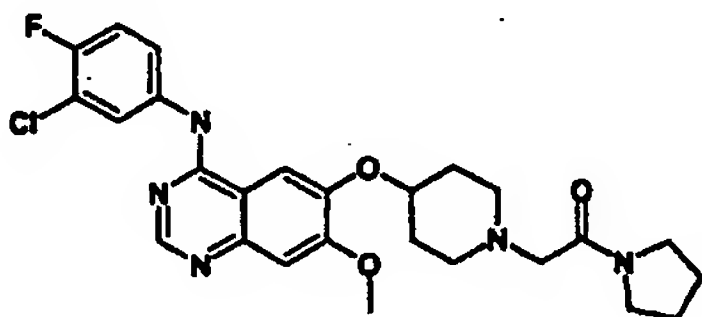
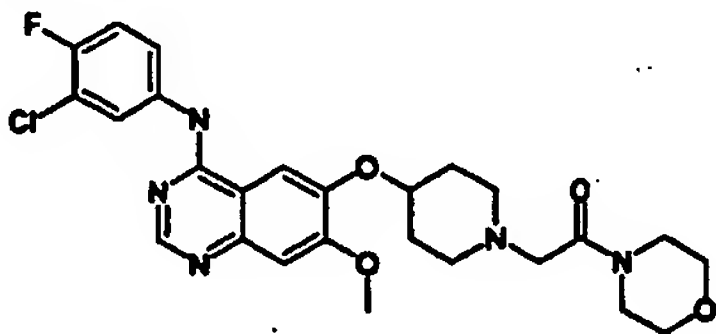
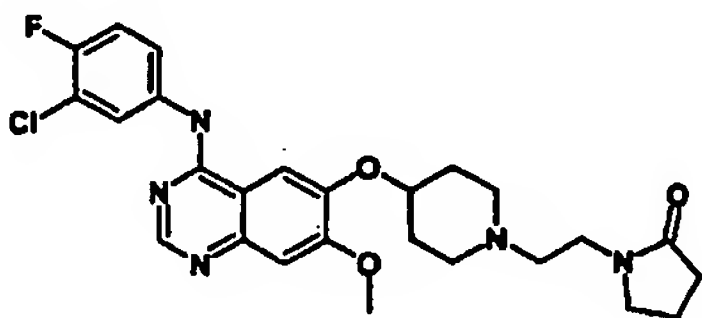
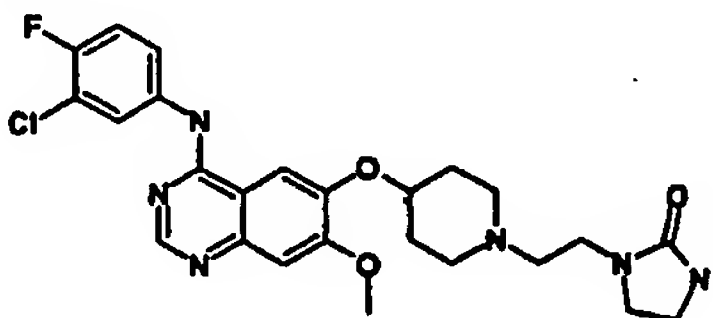
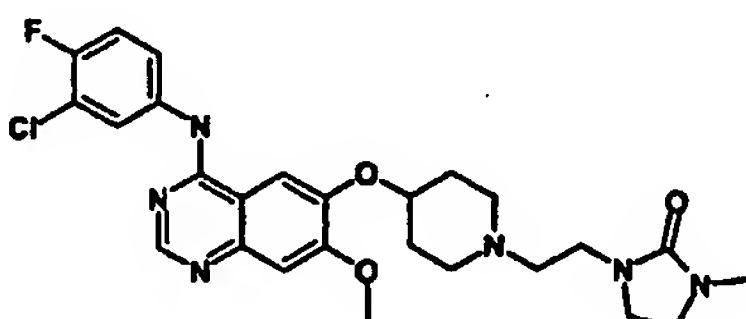
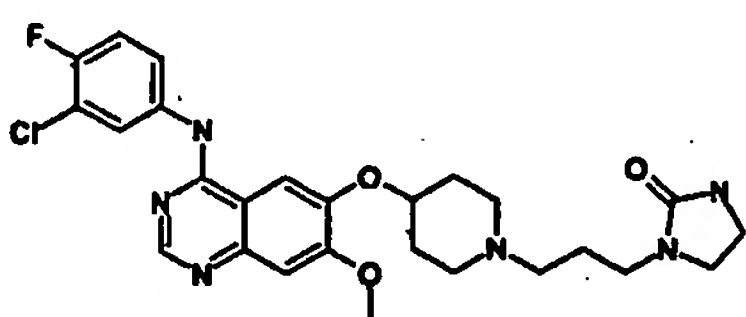
Beispiel-Nr.	Struktur
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	

Beispiel-Nr.	Struktur
(6)	
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	

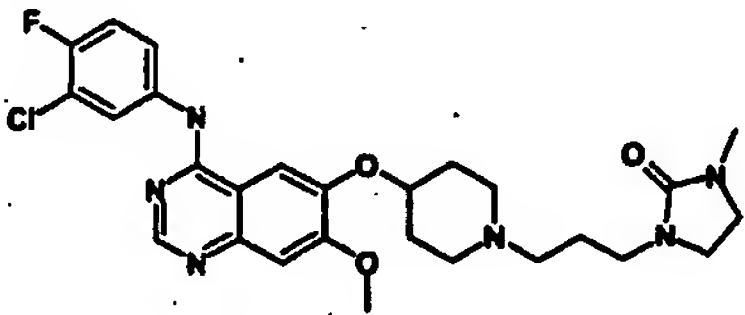
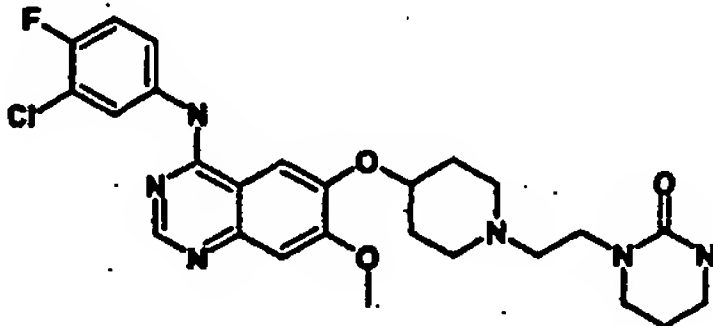
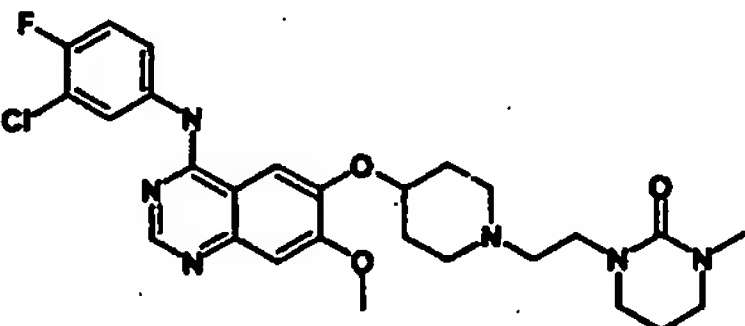
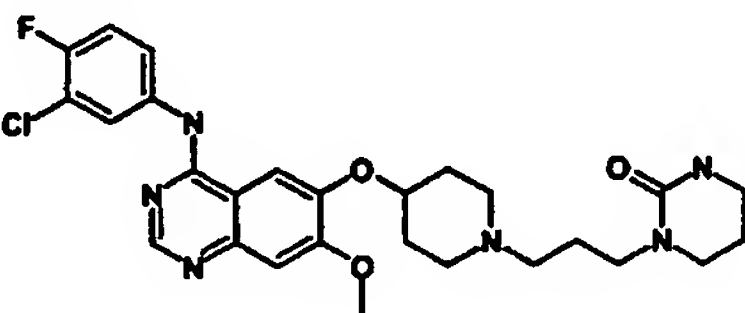
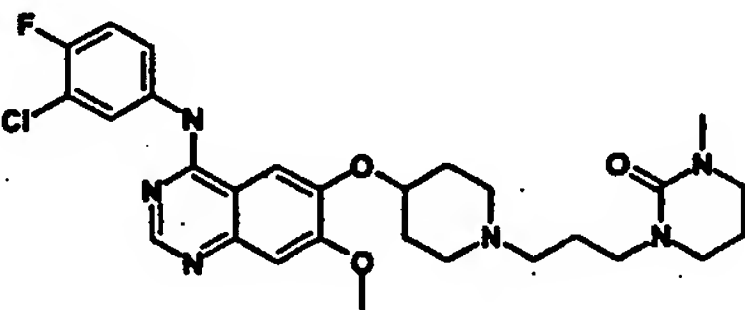
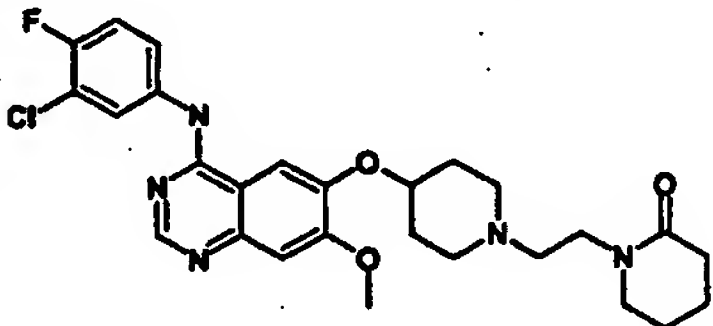
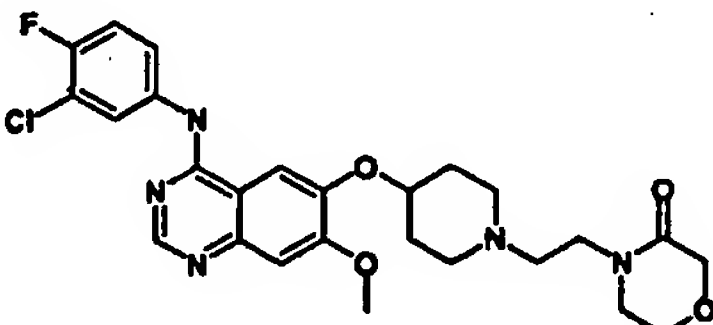
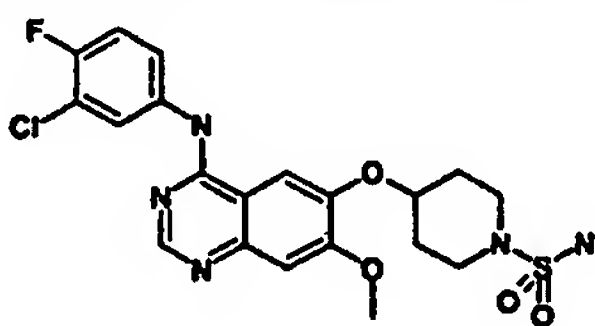
Beispiel-Nr.	Struktur
(14)	
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	

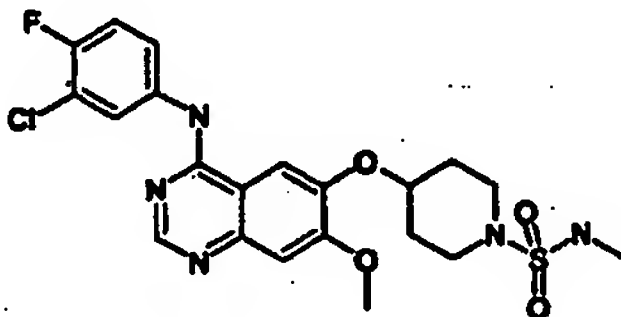
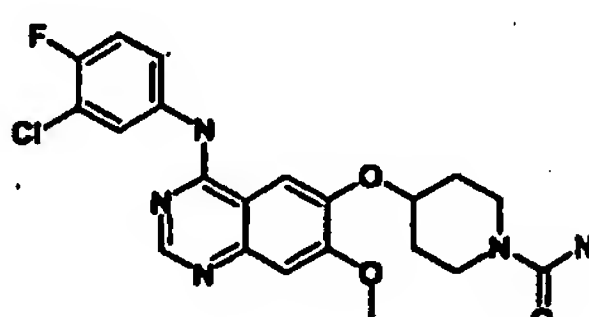
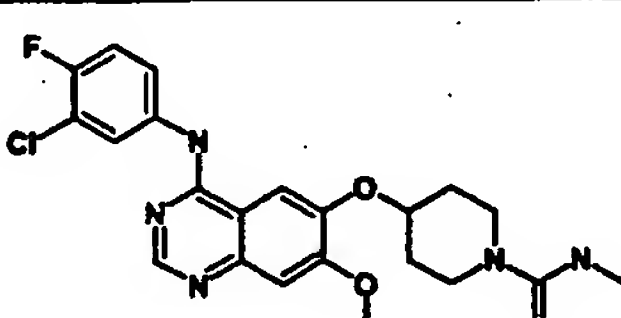
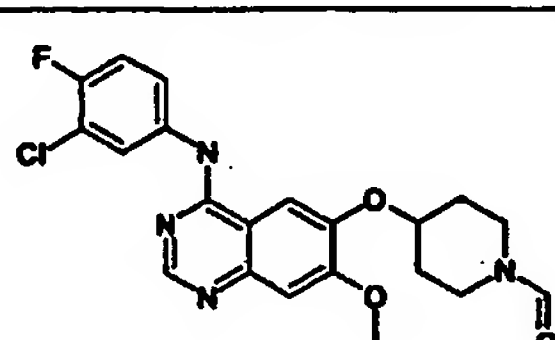
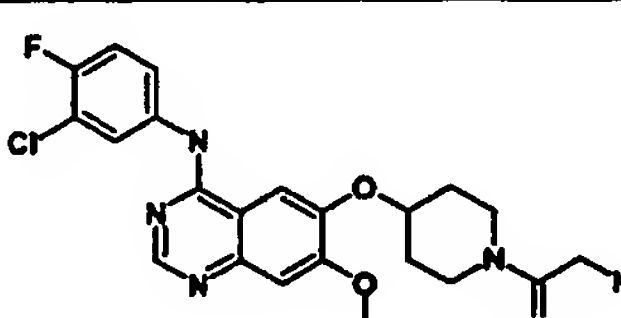
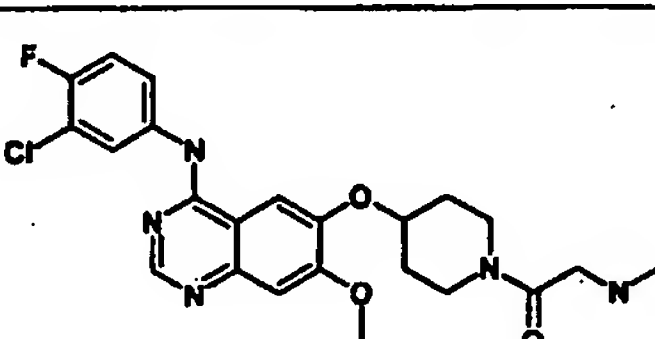
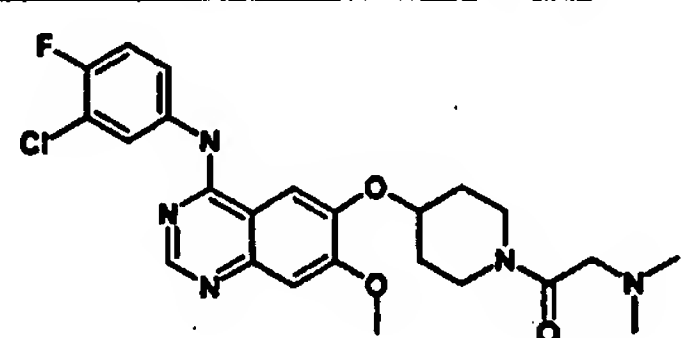
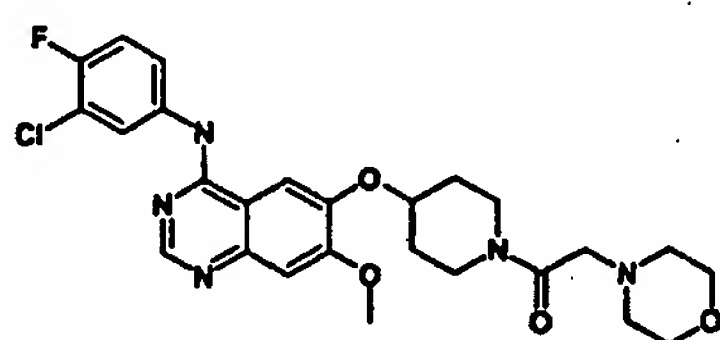
Beispiel-Nr.	Struktur
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	
(26)	
(27)	
(28)	
(29)	

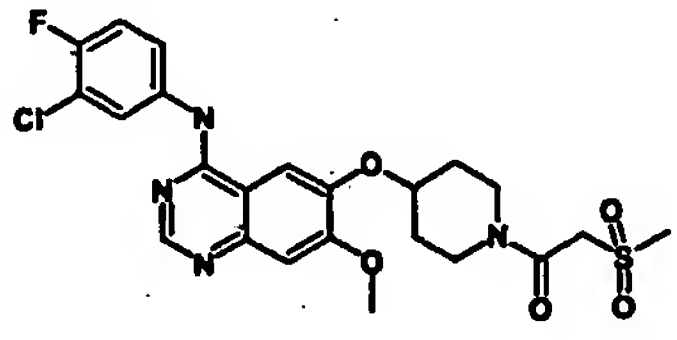
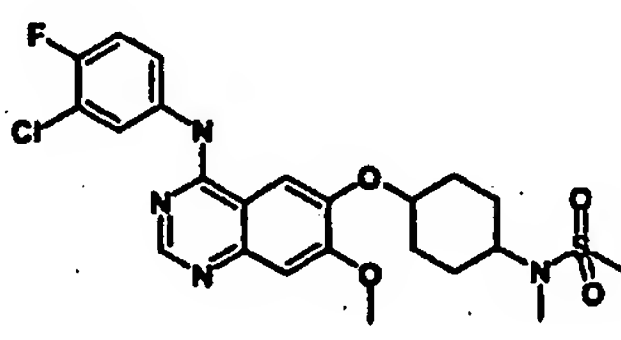
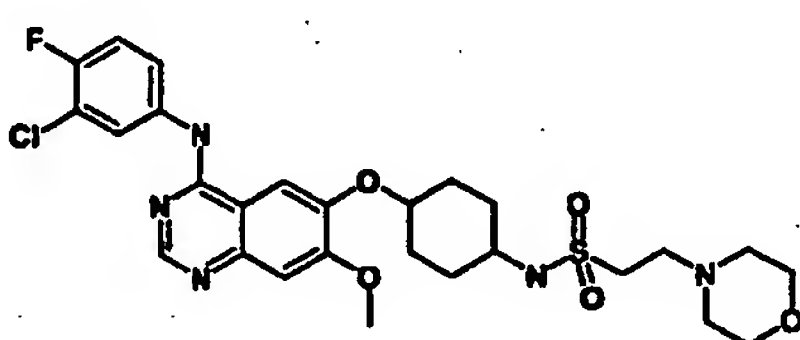
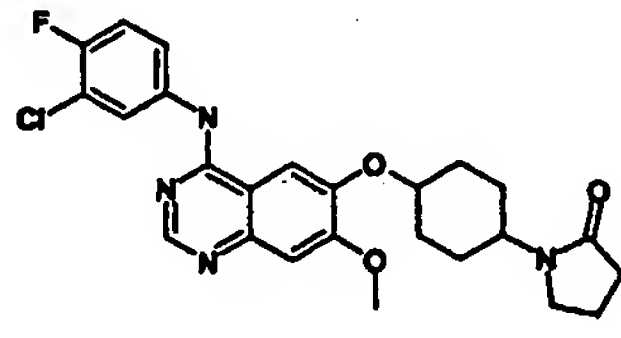
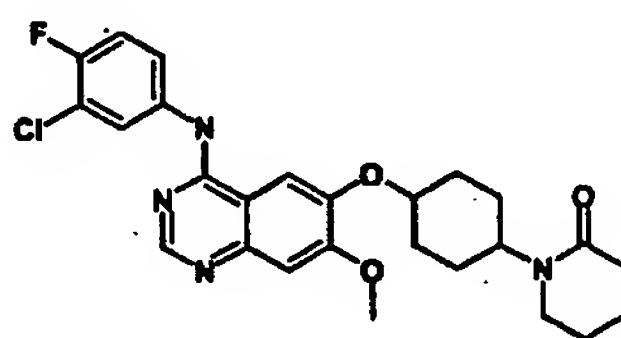
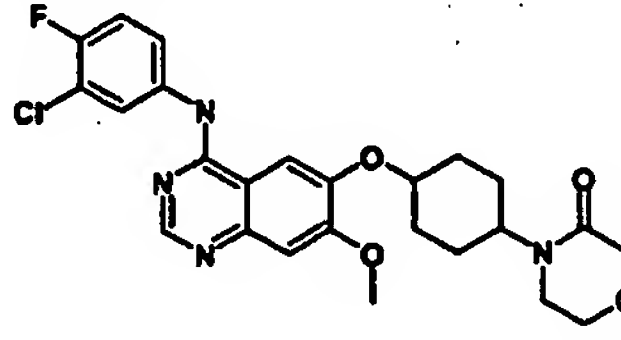
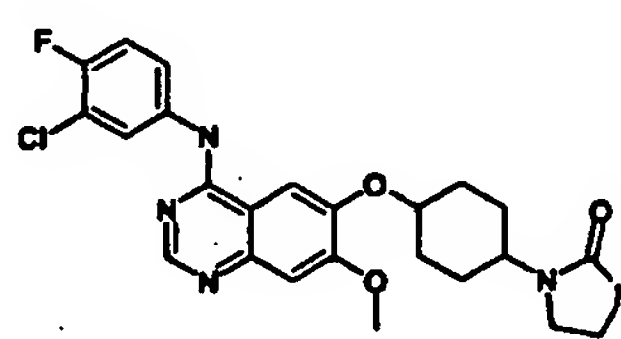
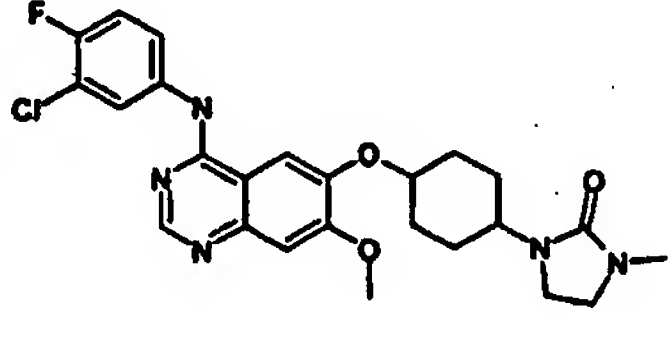
Beispiel-Nr.	Struktur
(30)	
(31)	
(32)	
(33)	
(34)	
(35)	
(36)	
(37)	

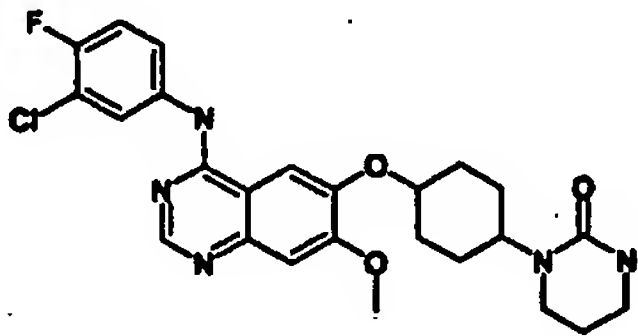
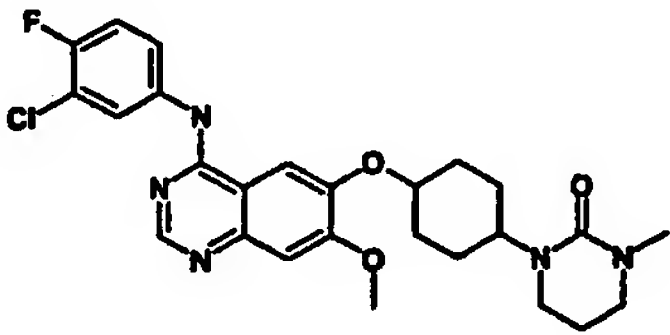
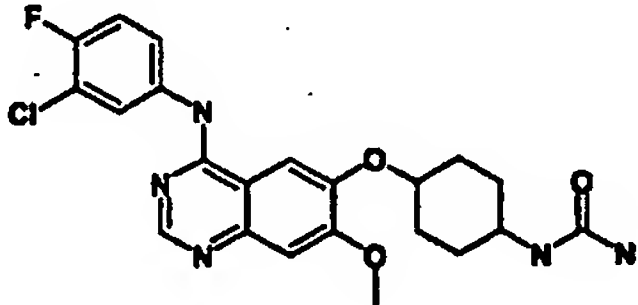
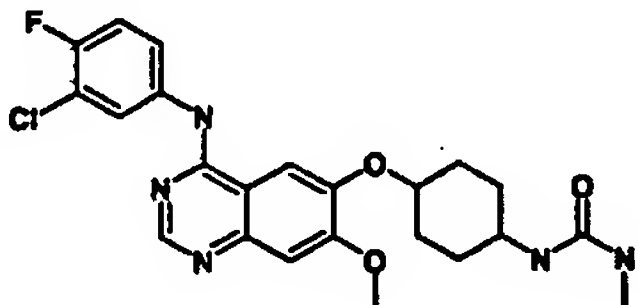
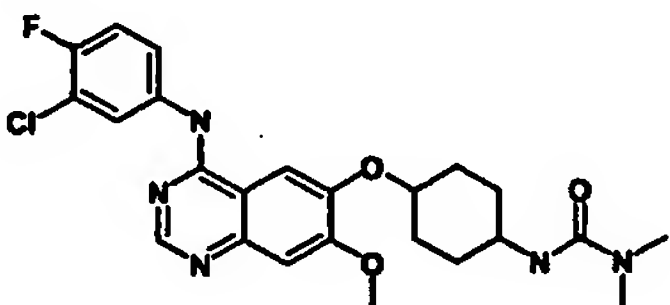
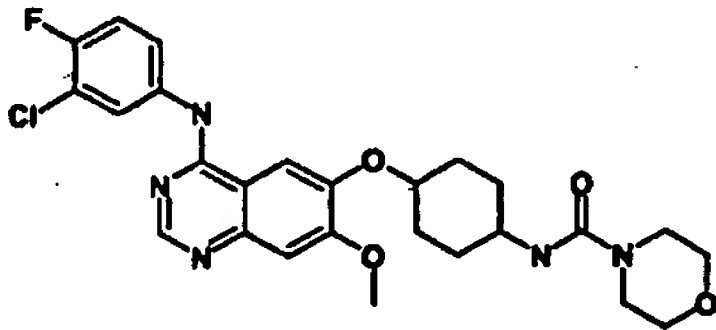
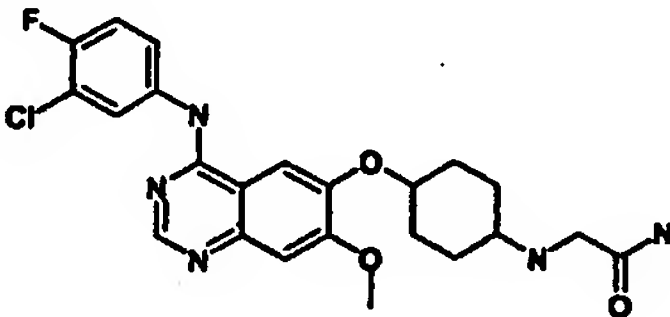
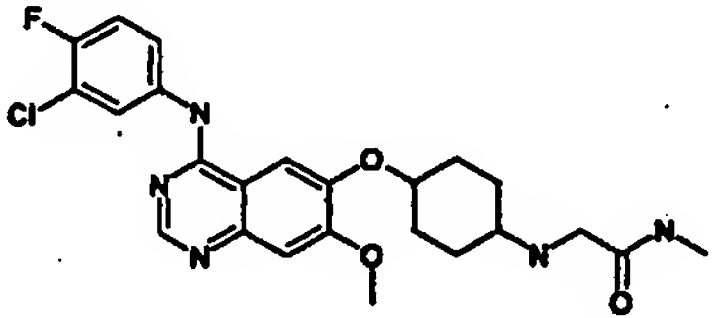
Beispiel-Nr.	Struktur
(38)	
(39)	
(40)	
(41)	
(42)	
(43)	
(44)	
(45)	

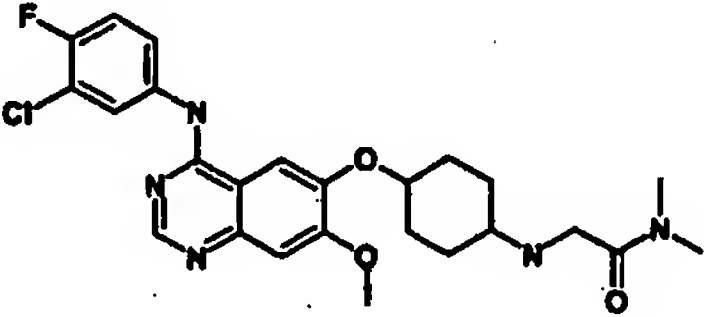
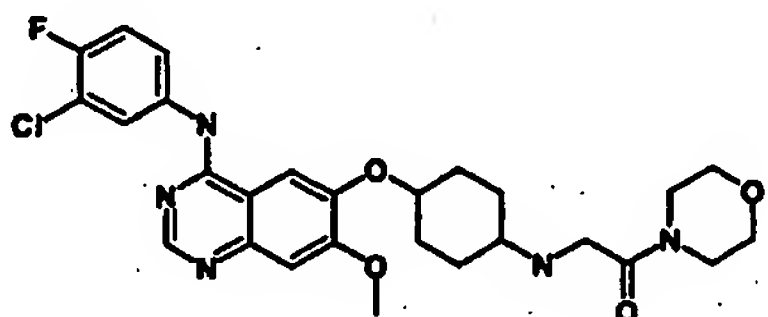
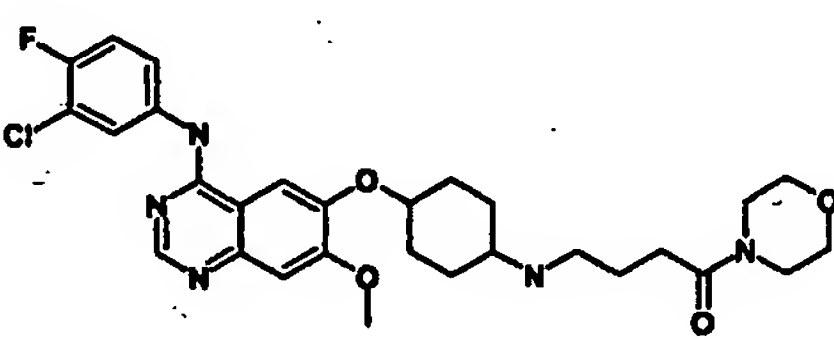
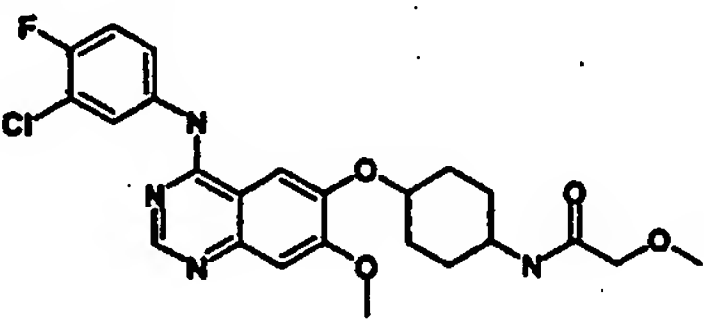
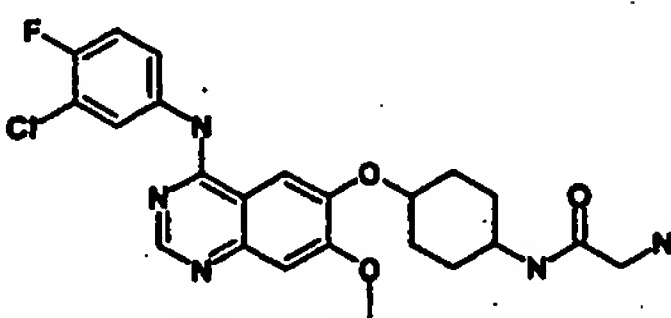
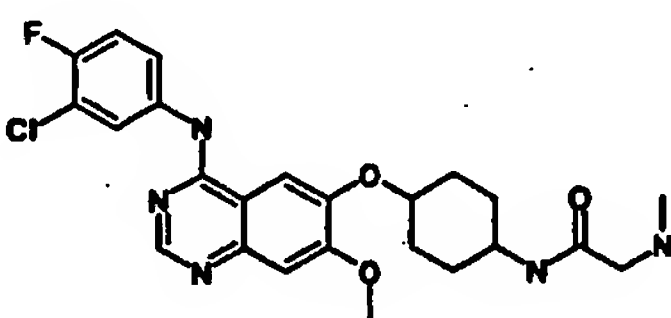
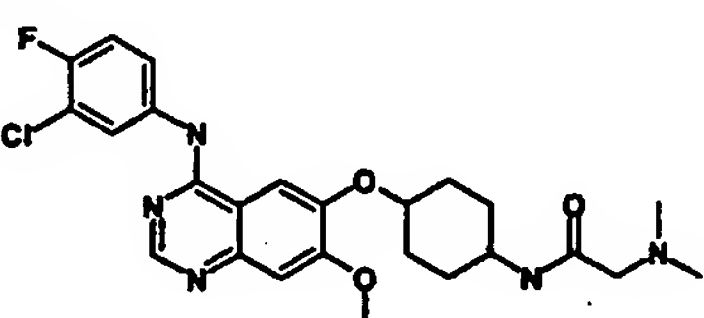
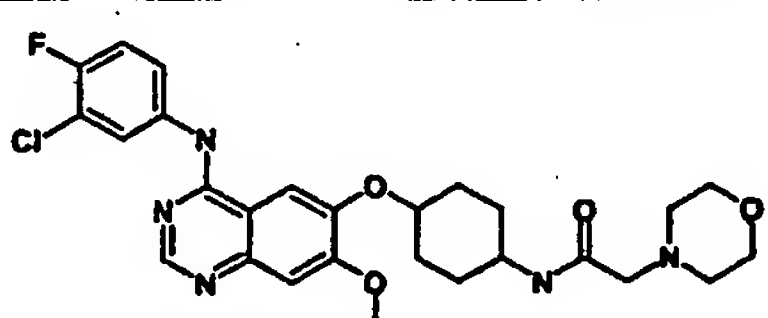


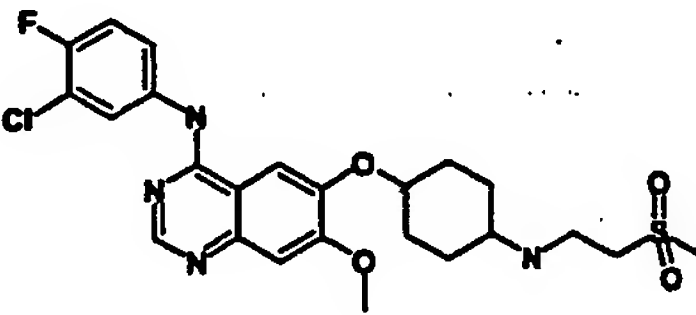
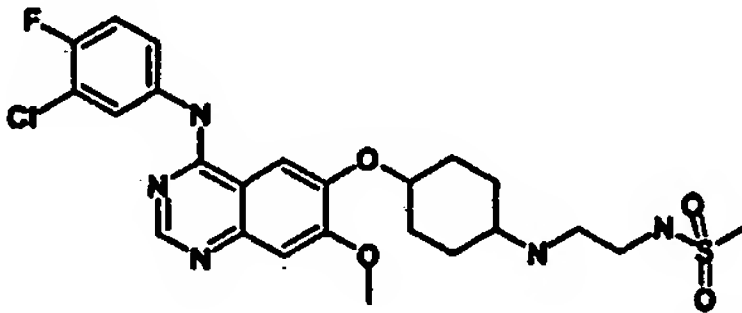
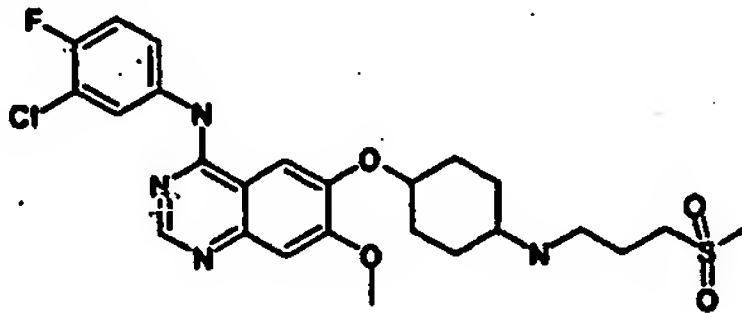
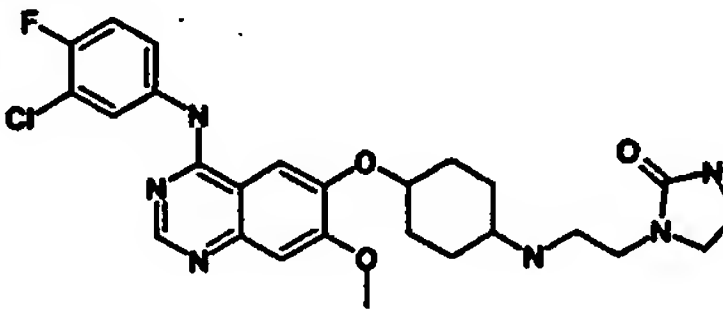
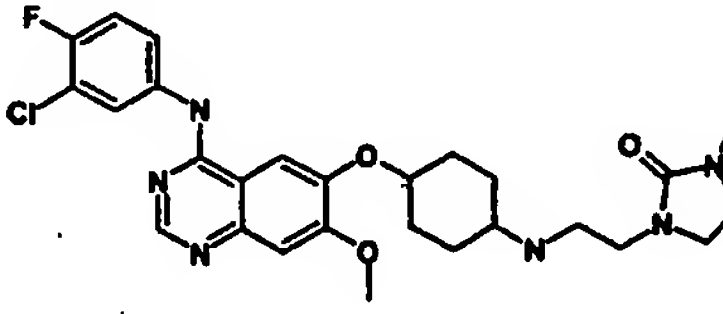
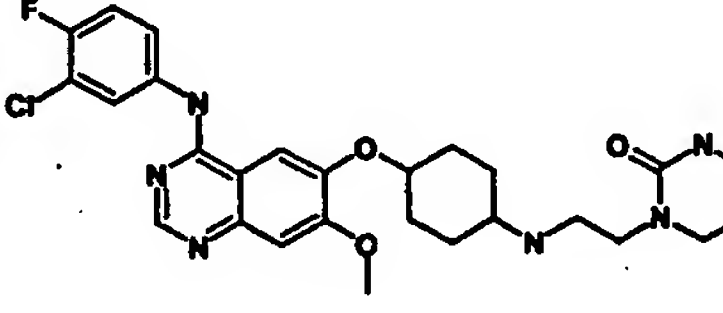
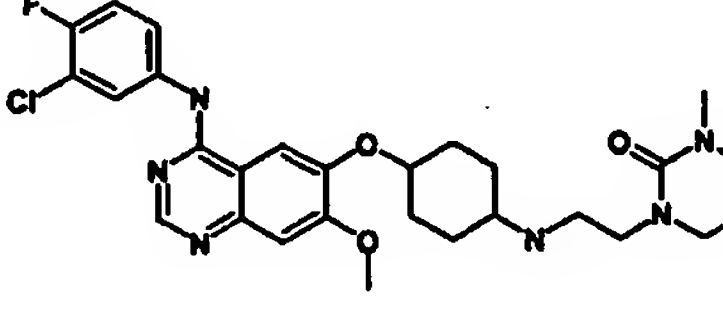
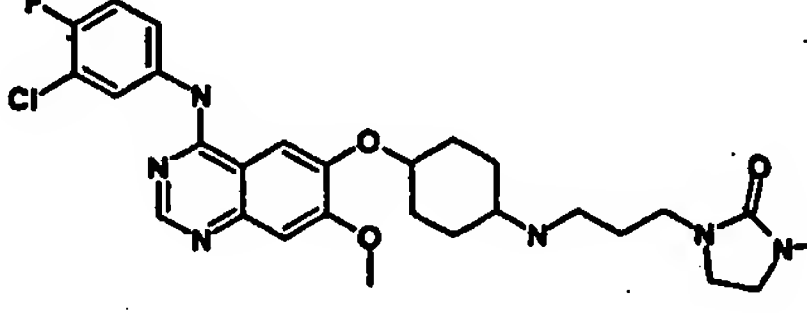
Beispiel-Nr.	Struktur
(46)	
(47)	
(48)	
(49)	
(50)	
(51)	
(52)	
(53)	

Beispiel-Nr.	Struktur
(54)	
(55)	
(56)	
(57)	
(58)	
(59)	
(60)	
(61)	

Beispiel-Nr.	Struktur
(62)	
(63)	
(64)	
(65)	
(66)	
(67)	
(68)	
(69)	

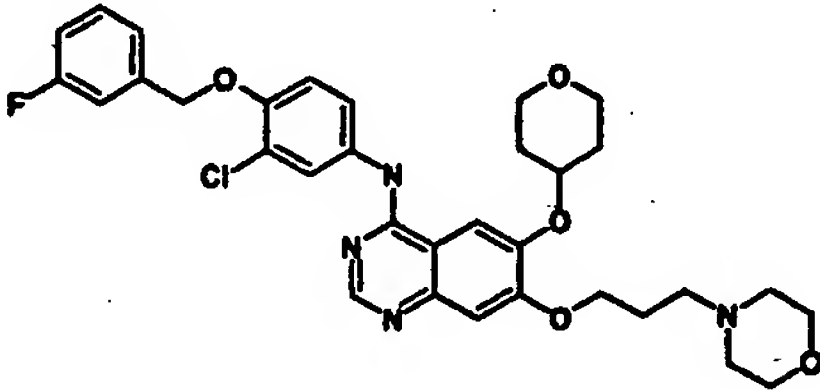
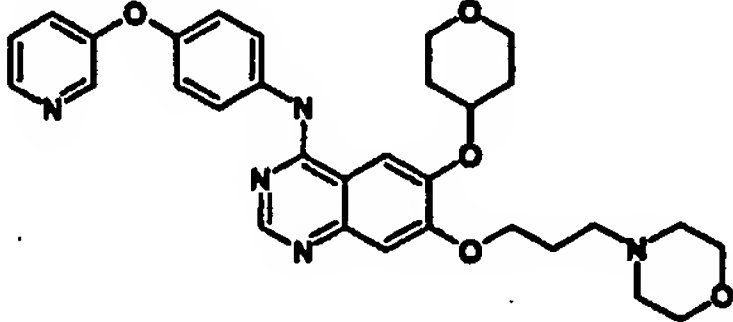
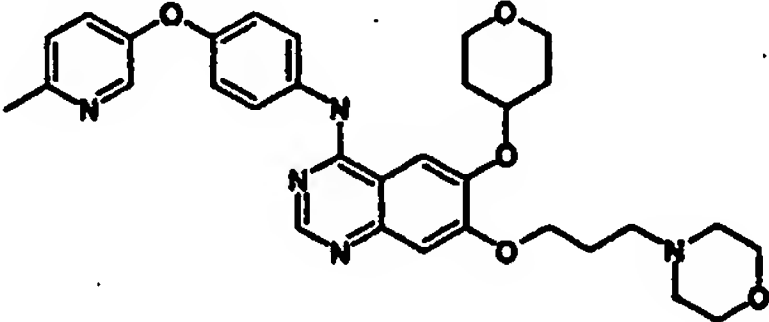
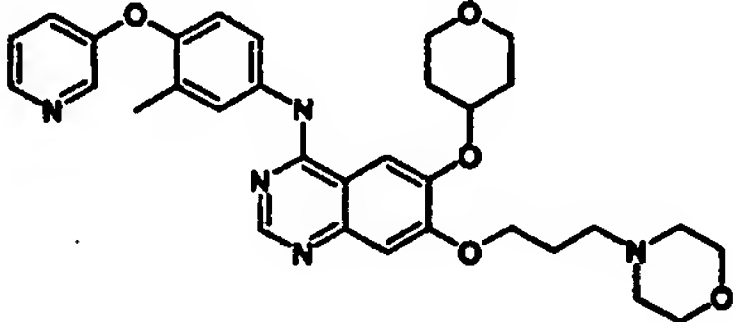
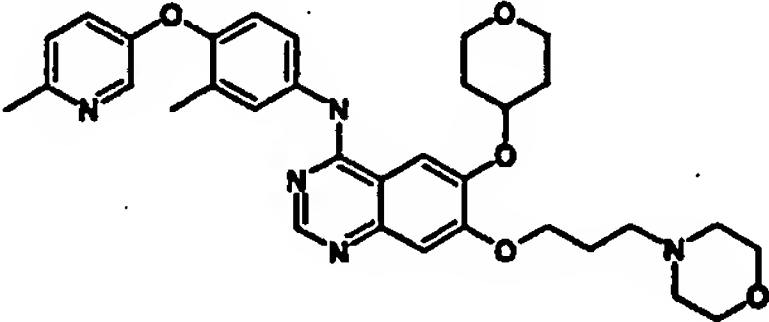
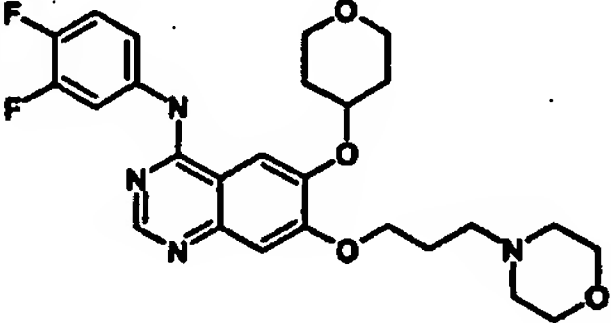
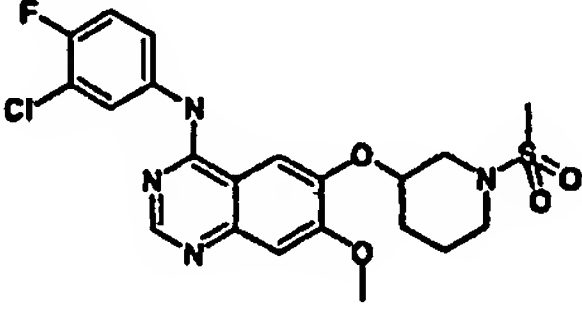
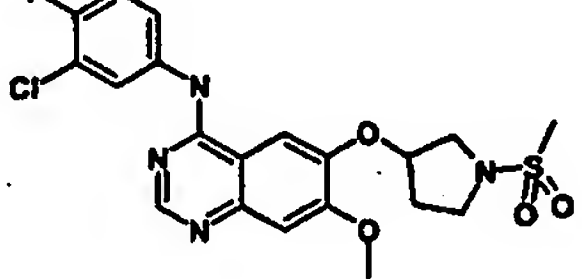
Beispiel-Nr.	Struktur
(70)	
(71)	
(72)	
(73)	
(74)	
(75)	
(76)	
(77)	

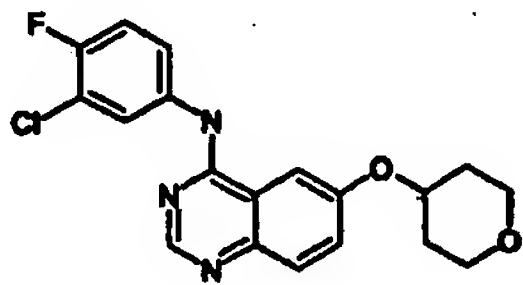
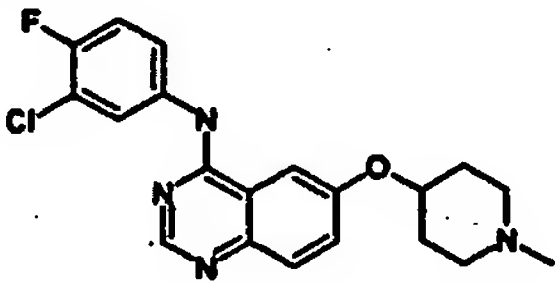
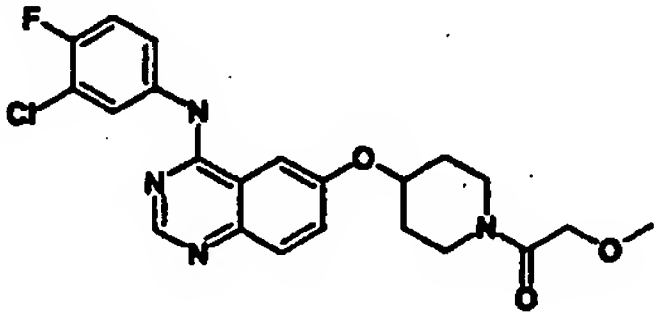
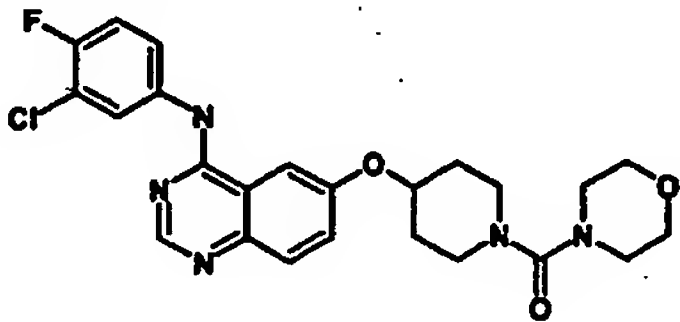
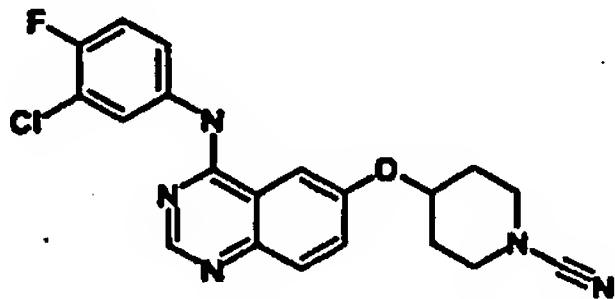
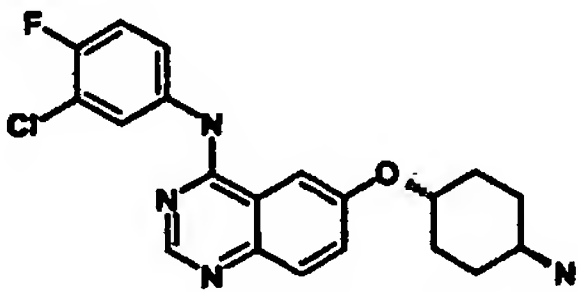
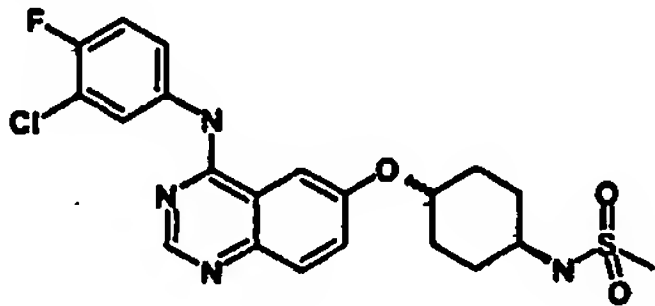
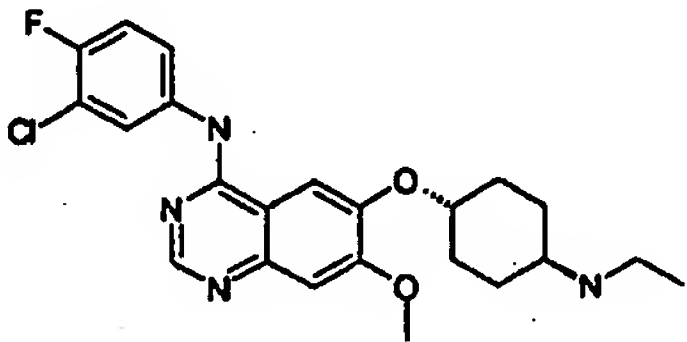
Beispiel-Nr.	Struktur
(78)	
(79)	
(80)	
(81)	
(82)	
(83)	
(84)	
(85)	

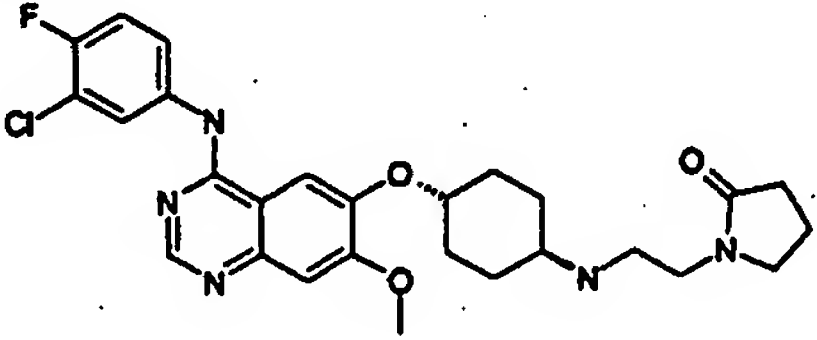
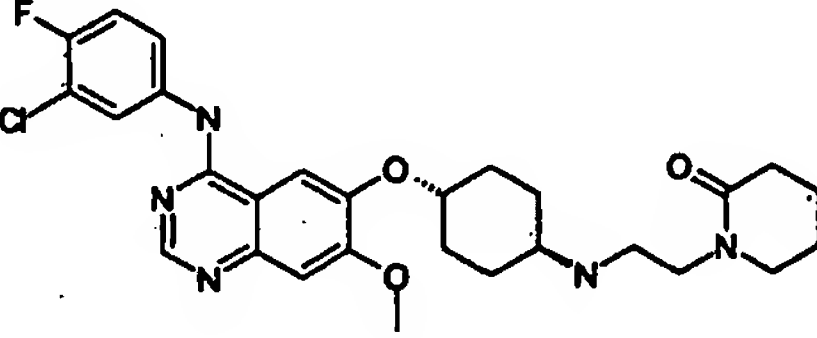
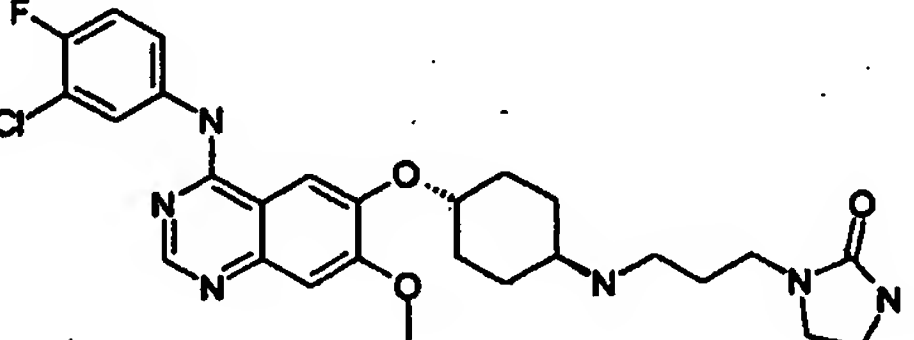
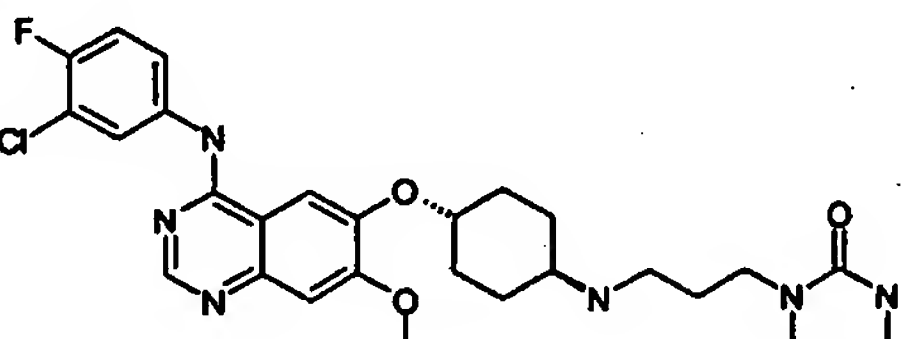
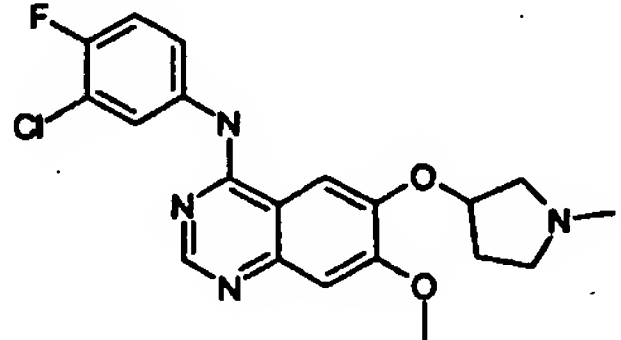
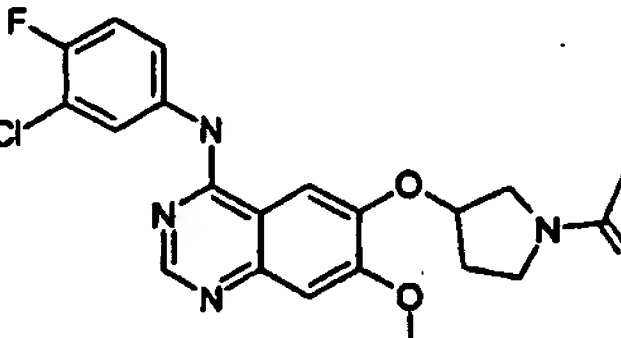
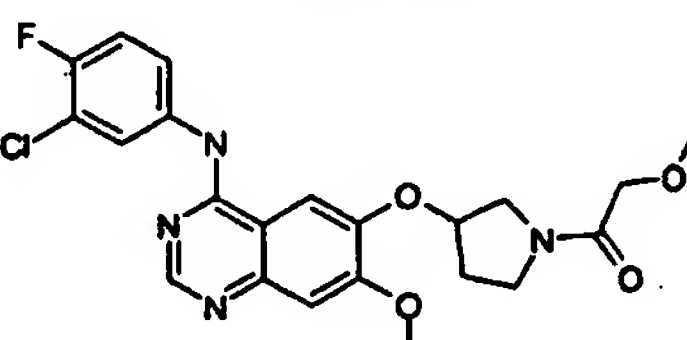
Beispiel-Nr.	Struktur
(86)	
(87)	
(88)	
(89)	
(90)	
(91)	
(92)	
(93)	

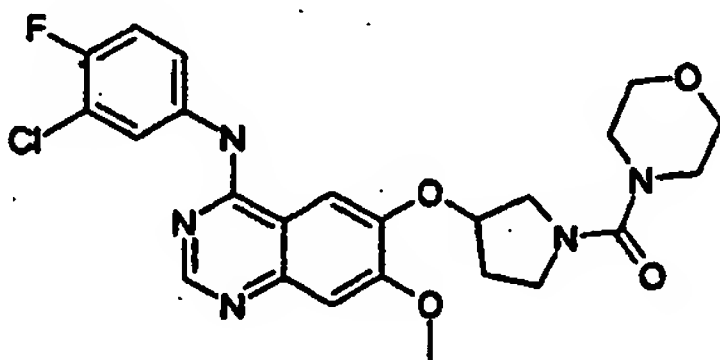
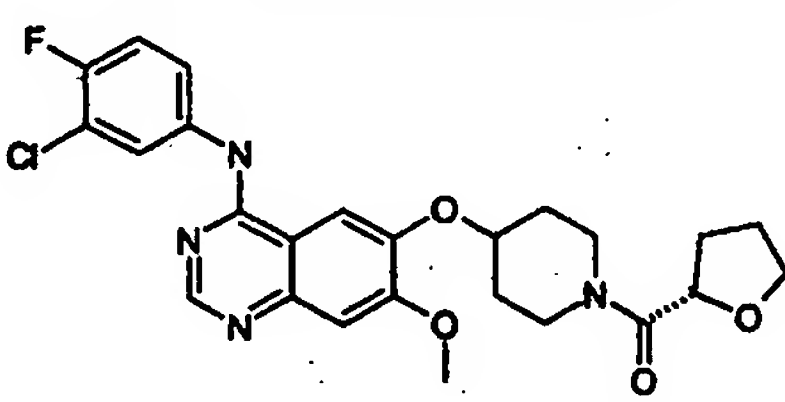
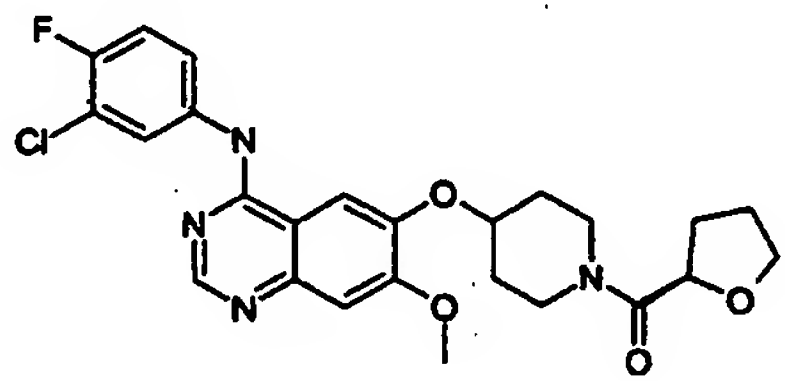
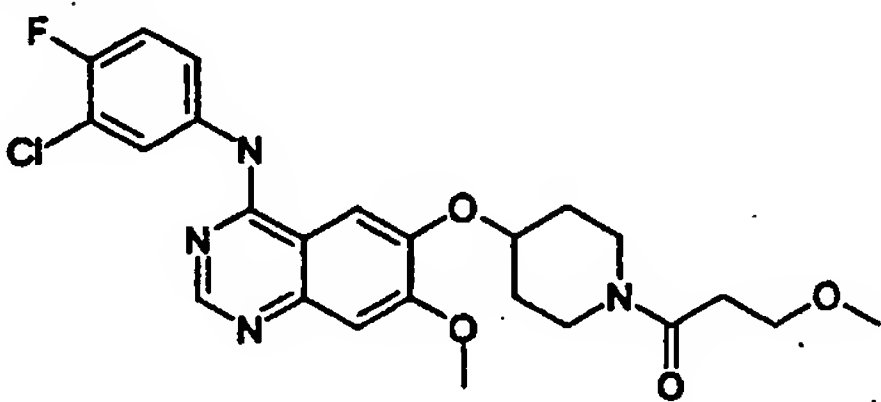
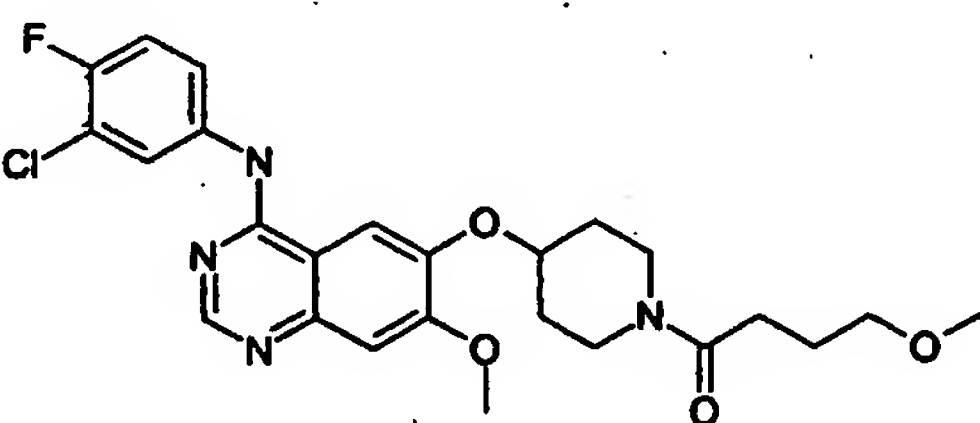
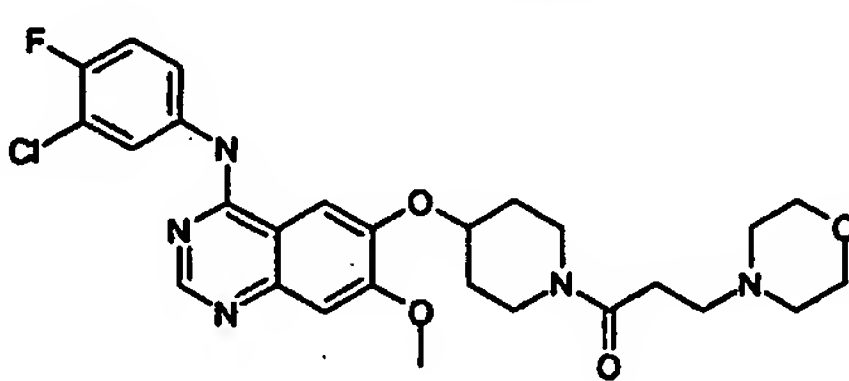
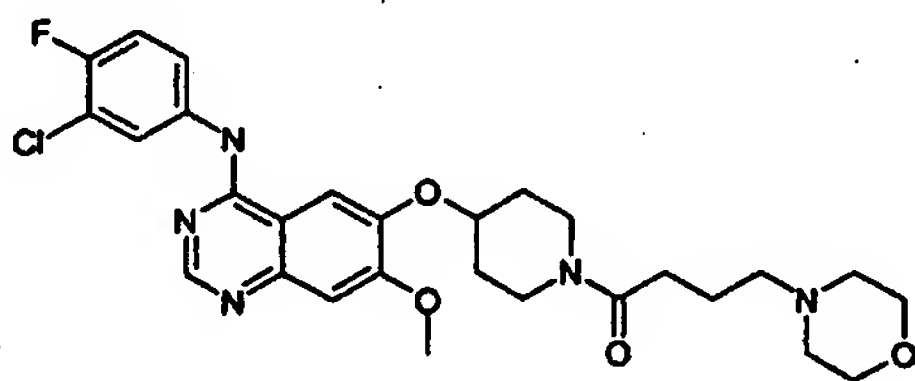


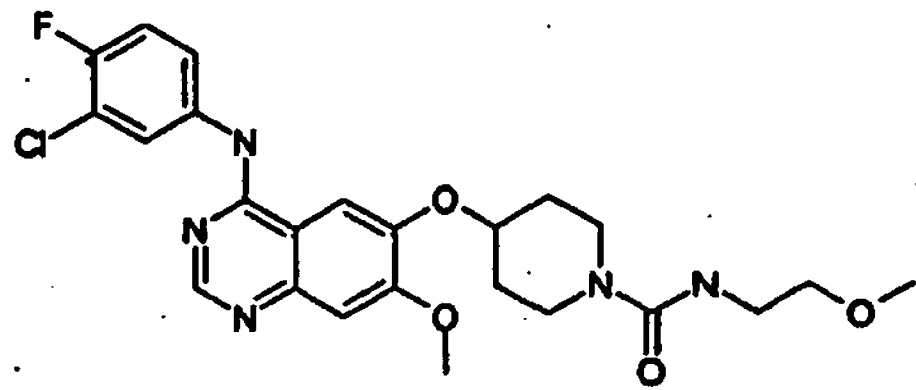
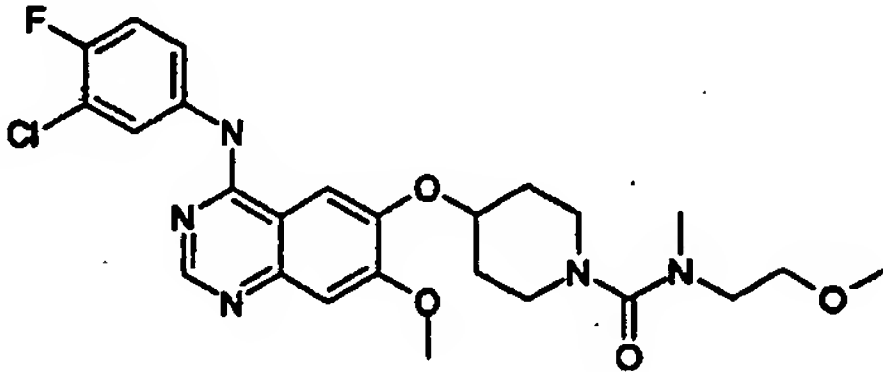
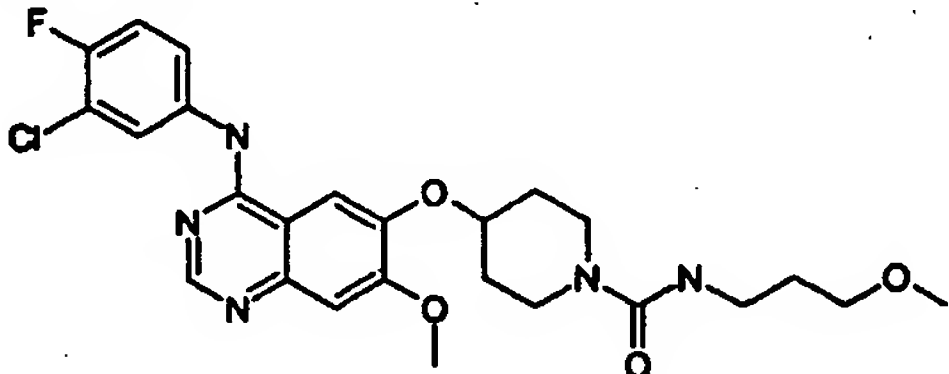
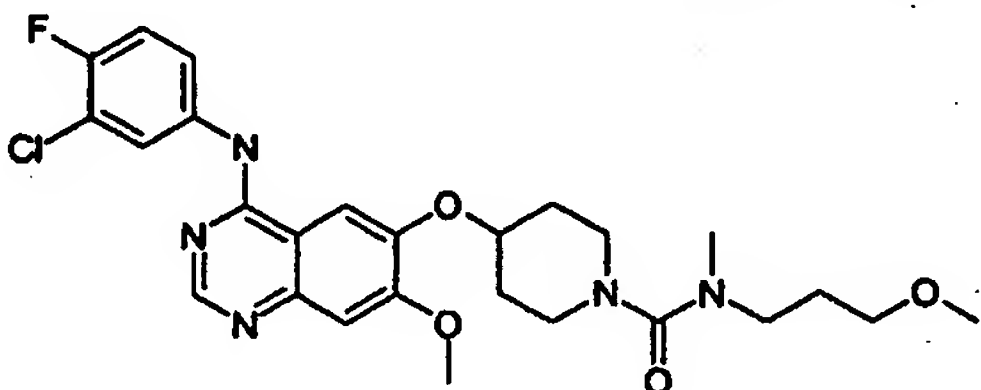
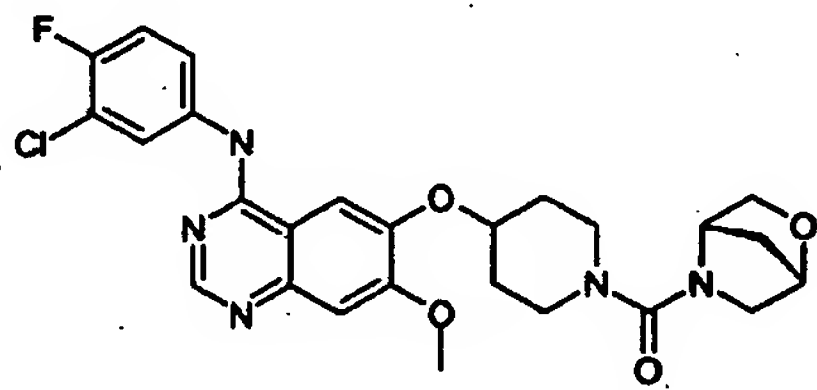
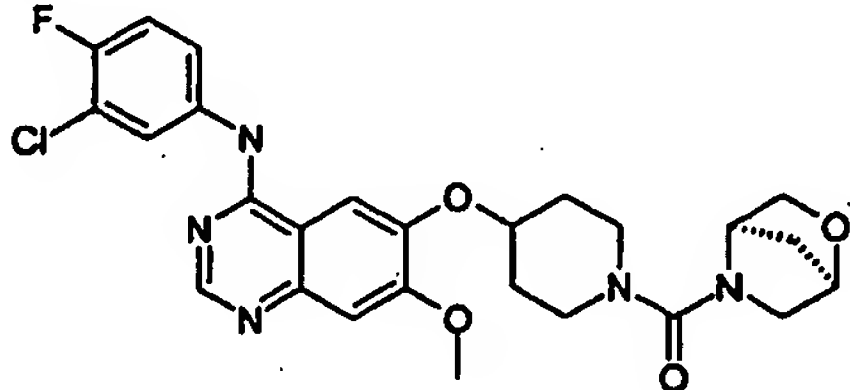
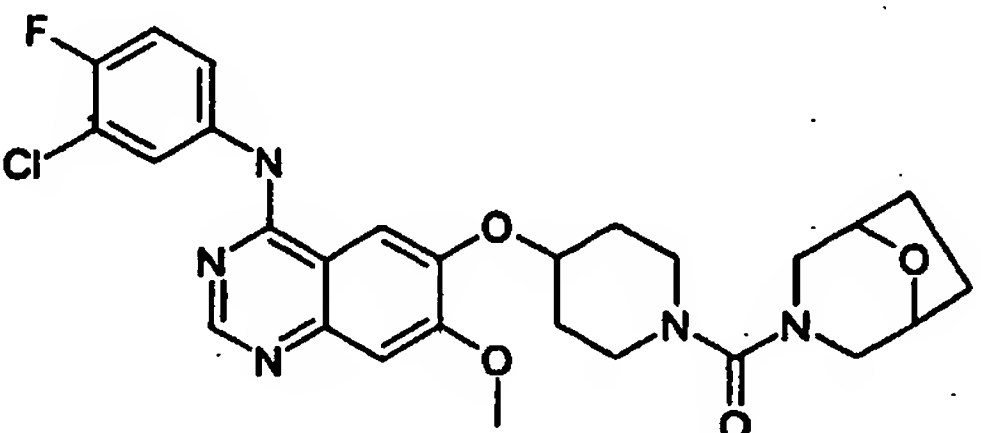
Beispiel-Nr.	Struktur
(94)	
(95)	
(96)	
(97)	
(98)	
(99)	
(100)	

Beispiel-Nr.	Struktur
(101)	
(102)	
(103)	
(104)	
(105)	
(106)	
(107)	
(108)	

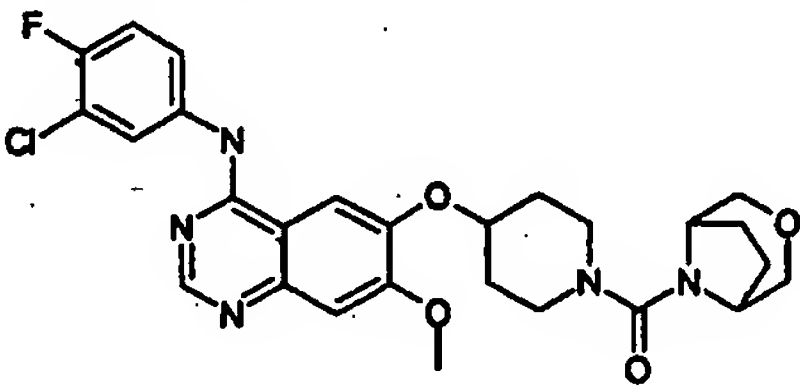
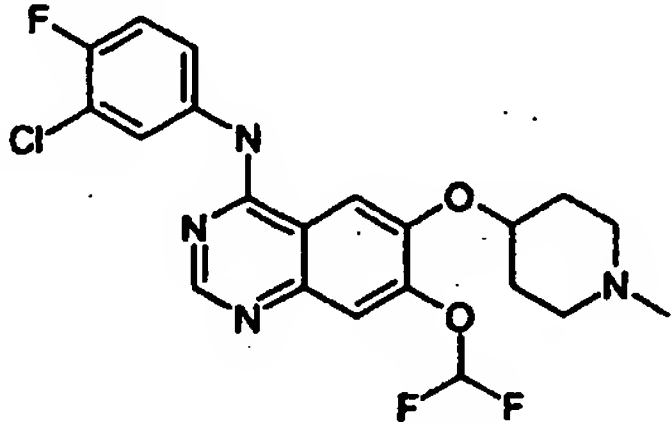
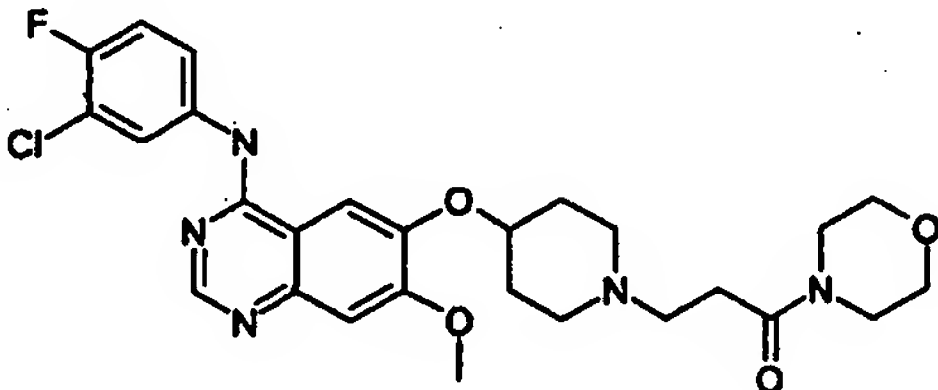
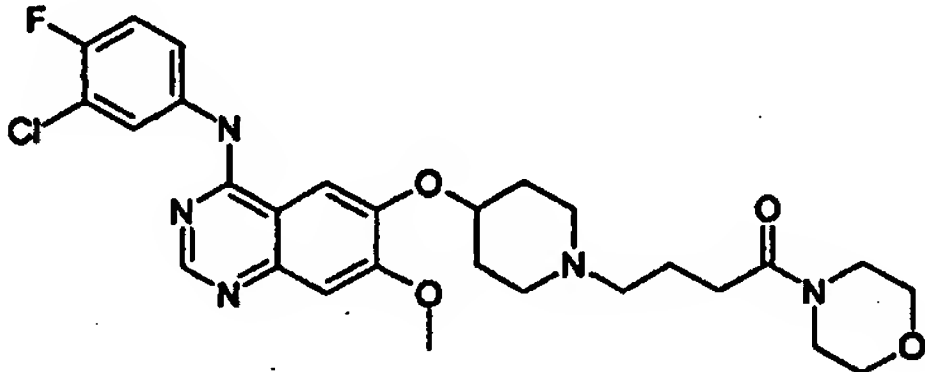
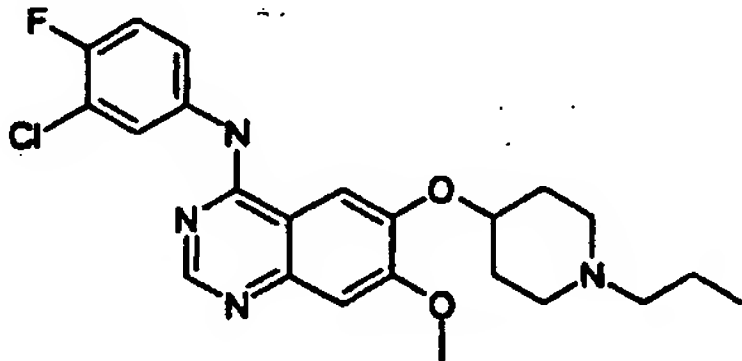
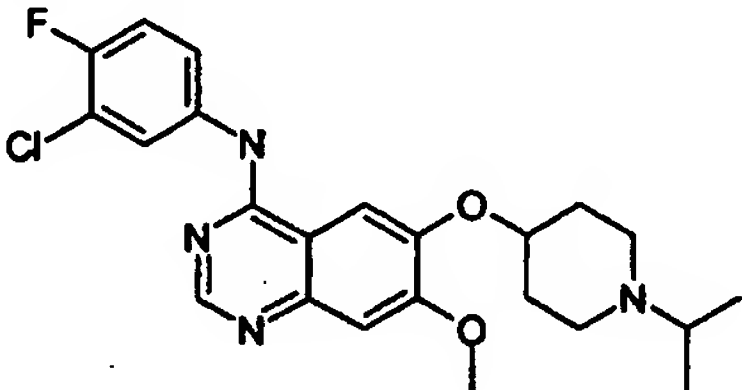
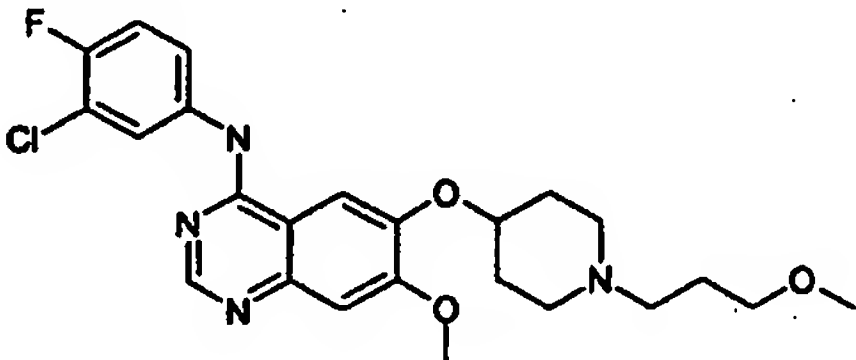
Beispiel-Nr.	Struktur
(109)	
(110)	
(111)	
(112)	
(113)	
(114)	
(115)	
(116)	

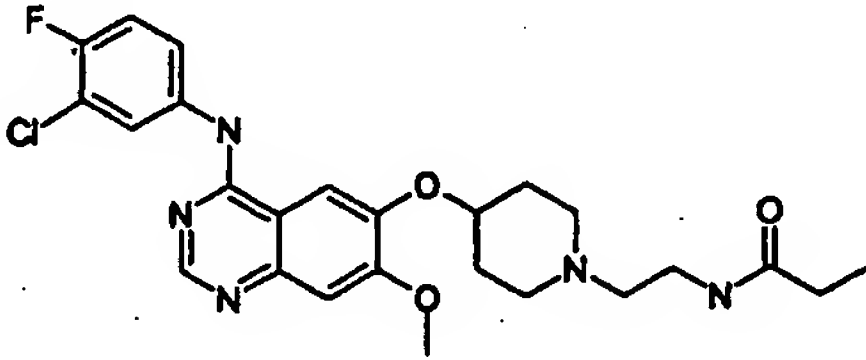
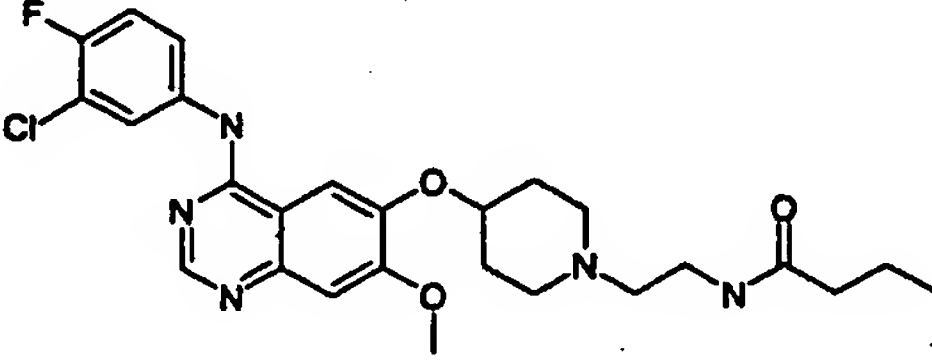
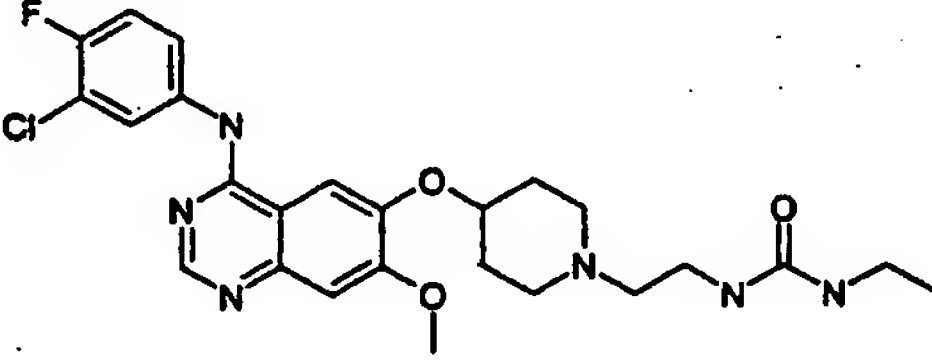
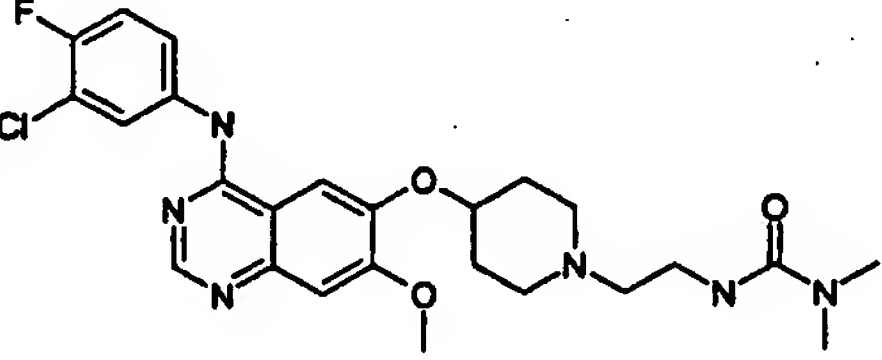
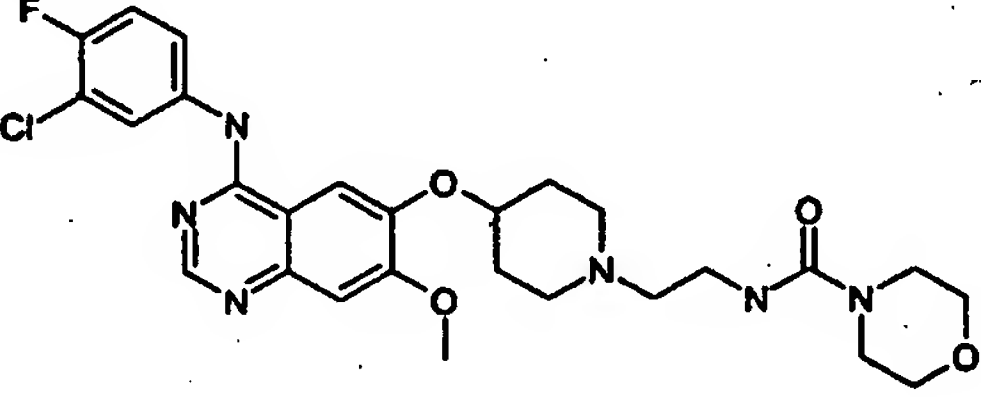
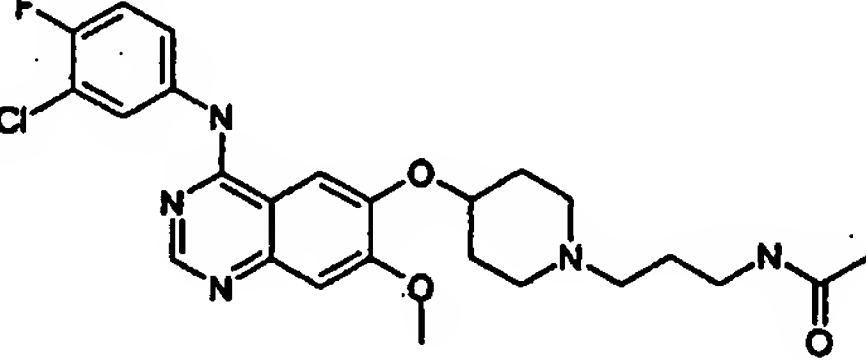
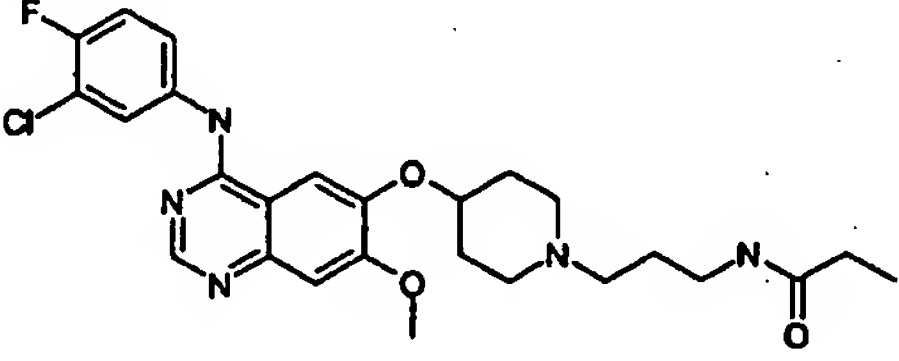
Beispiel-Nr.	Struktur
(117)	
(118)	
(119)	
(120)	
(121)	
(122)	
(123)	

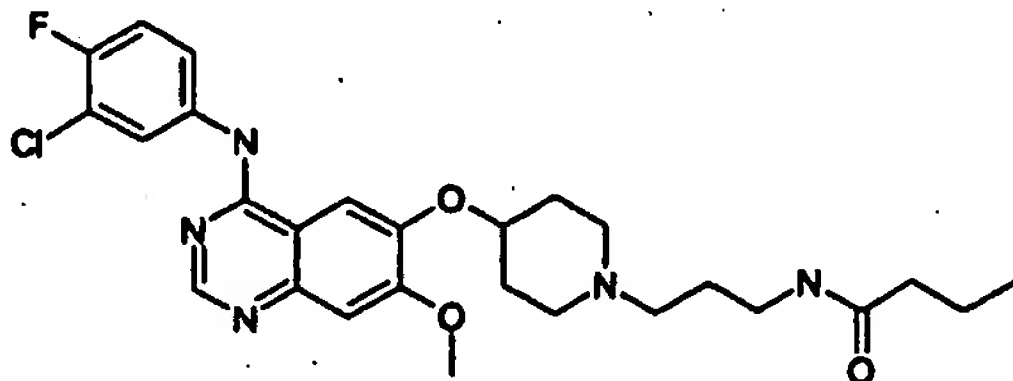
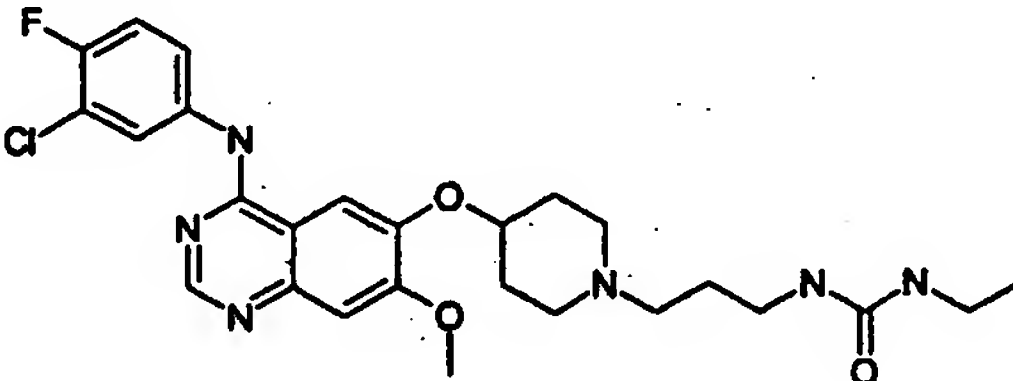
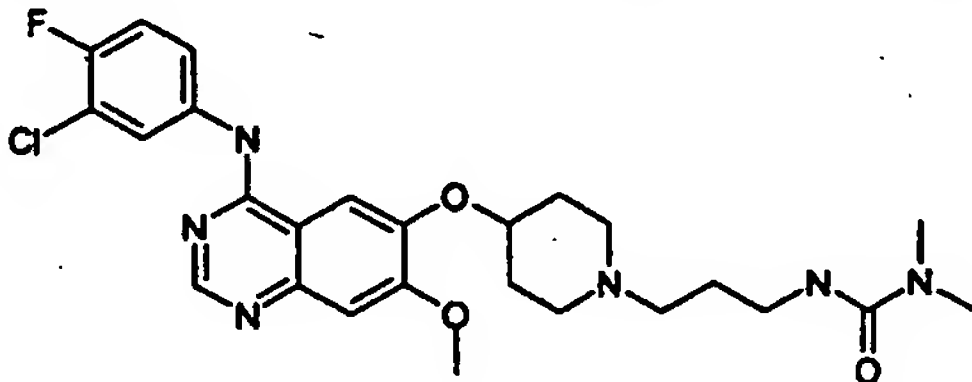
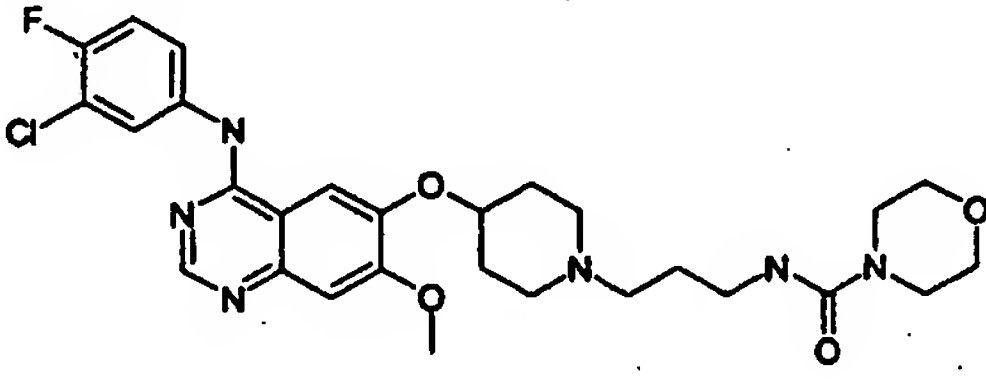
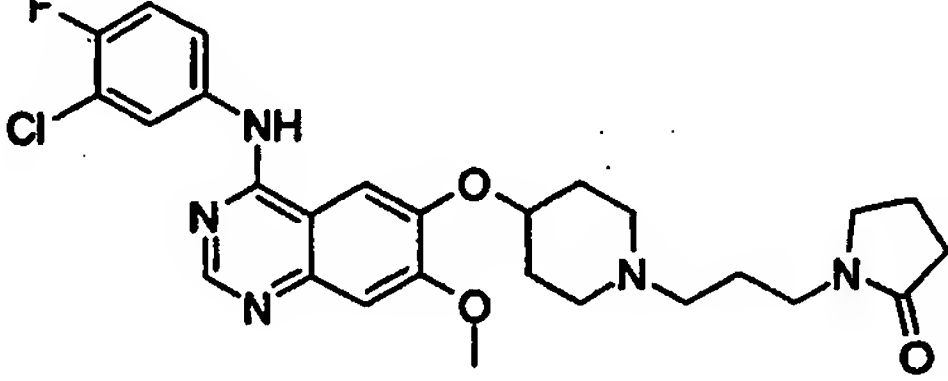
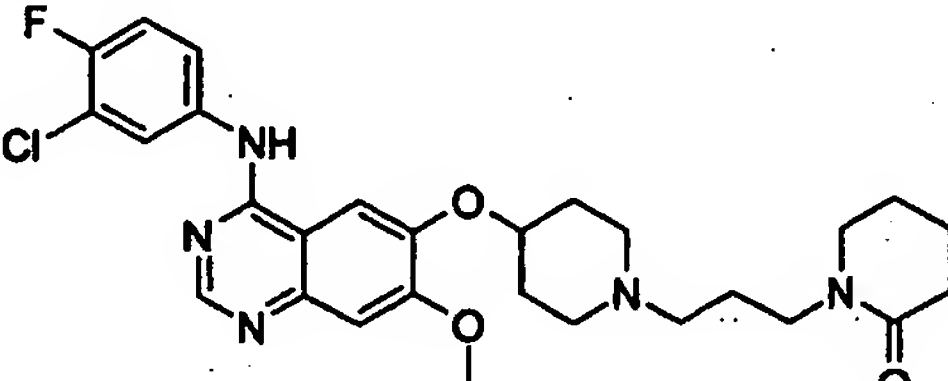
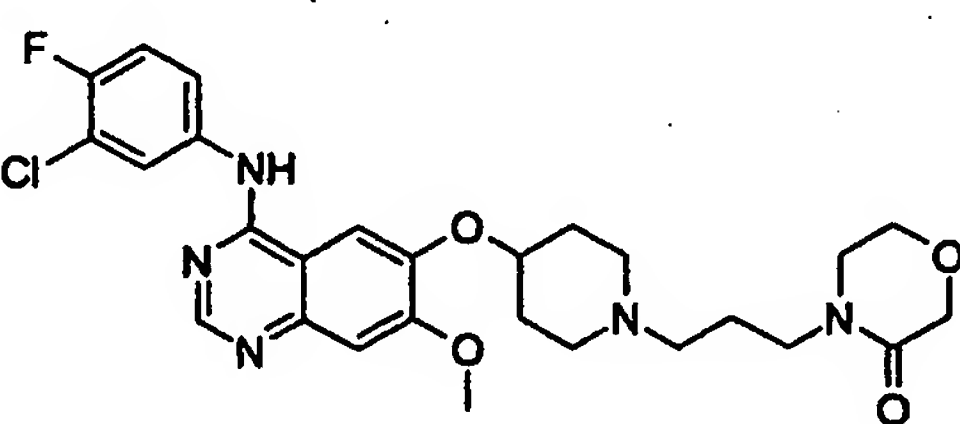
Beispiel-Nr.	Struktur
(124)	
(125)	
(126)	
(127)	
(128)	
(129)	
(130)	

Beispiel-Nr.	Struktur
(131)	
(132)	
(133)	
(134)	
(135)	
(136)	
(137)	

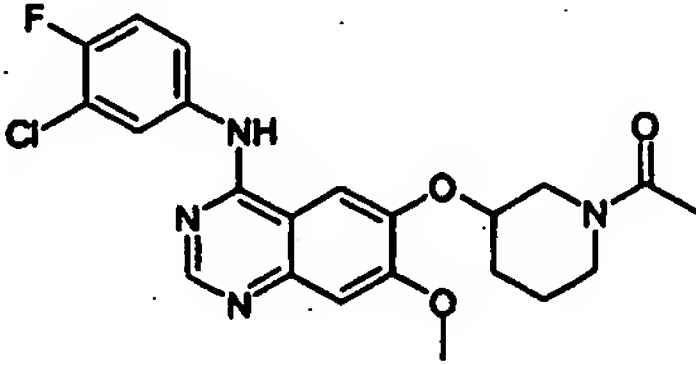
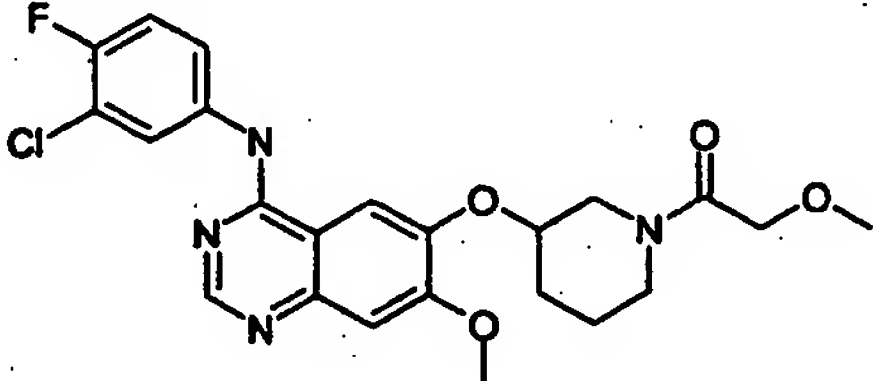
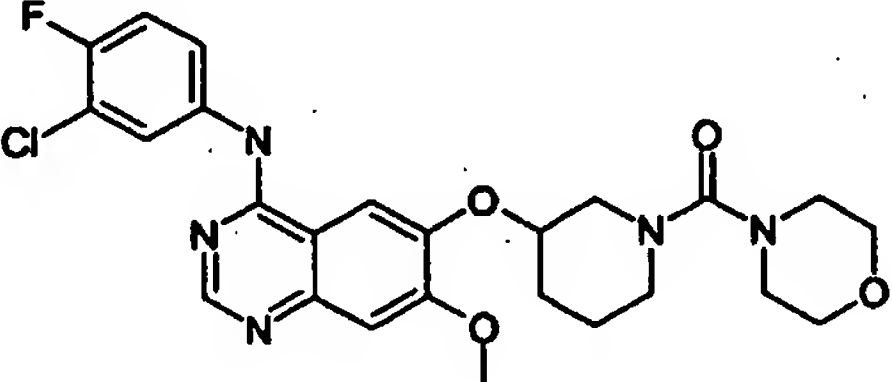
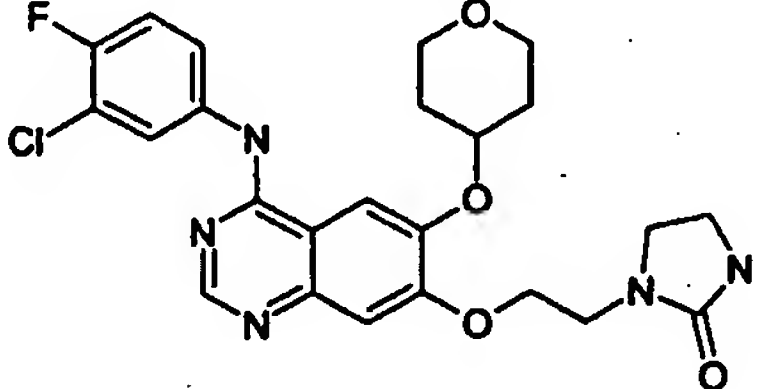
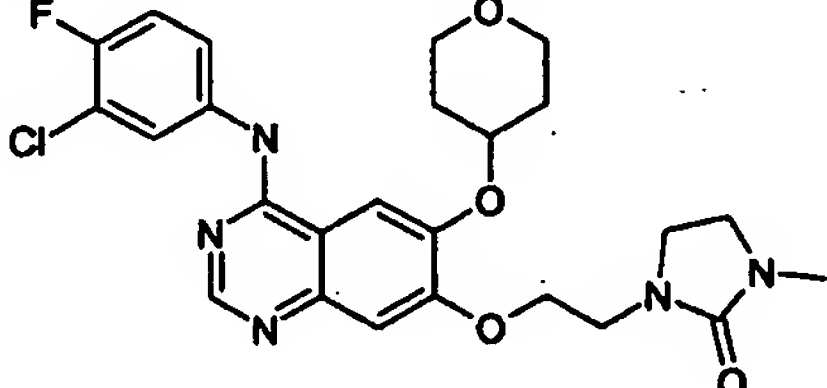
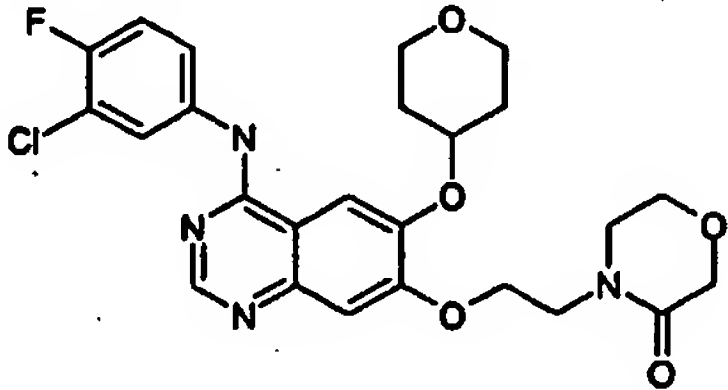


Beispiel-Nr.	Struktur
(138)	
(139)	
(140)	
(141)	
(142)	
(143)	
(144)	

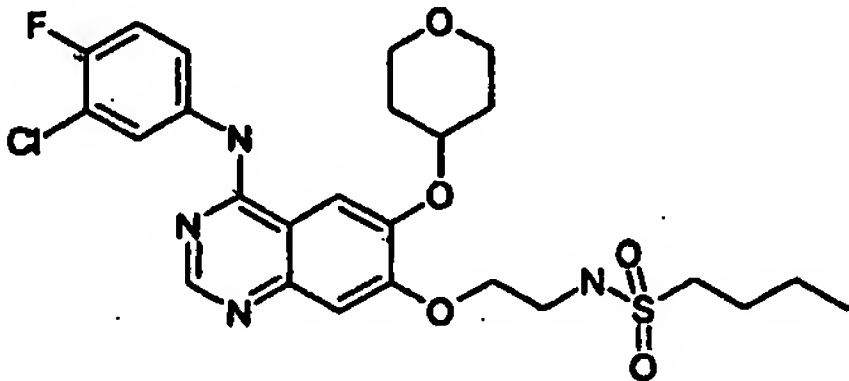
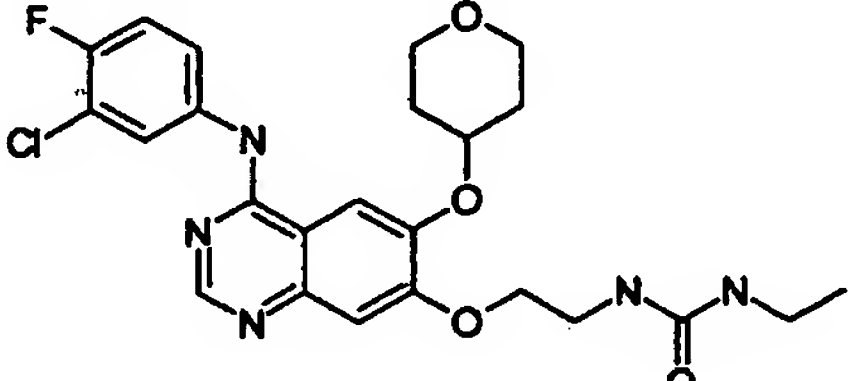
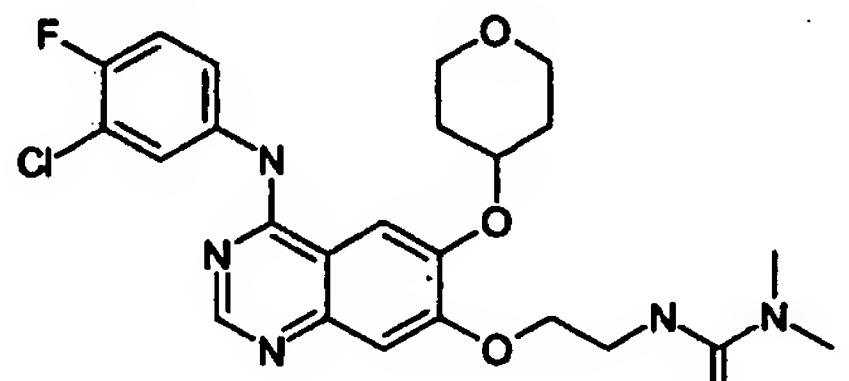
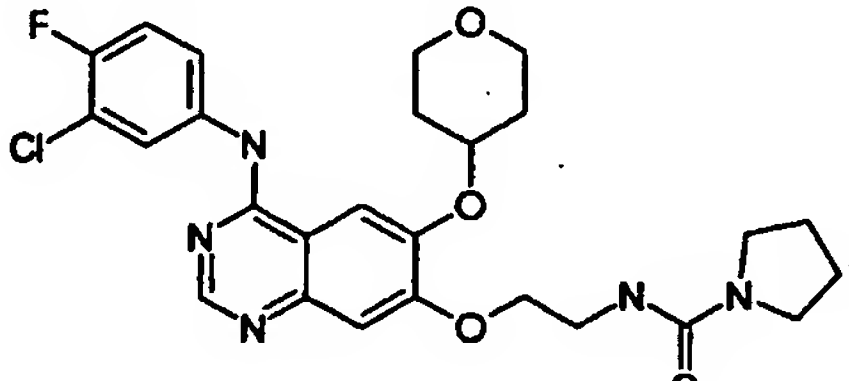
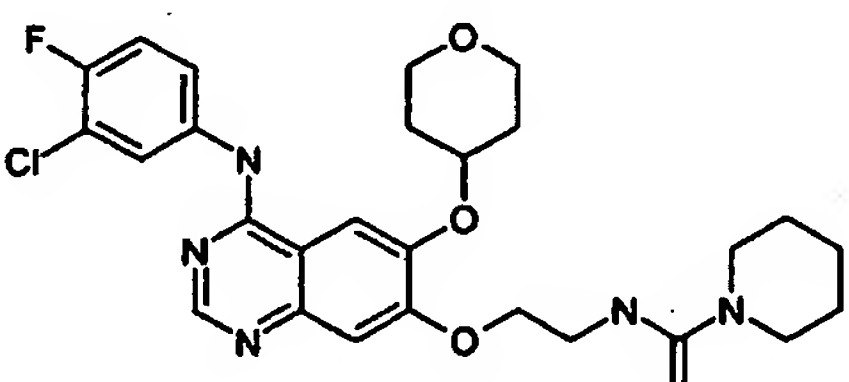
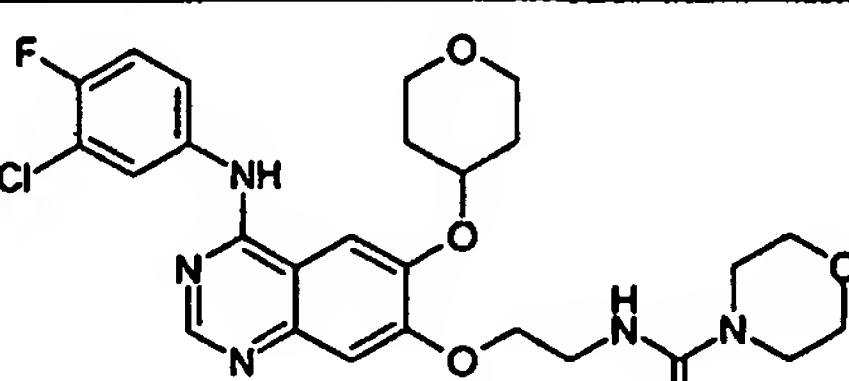
Beispiel-Nr.	Struktur
(145)	
(146)	
(147)	
(148)	
(149)	
(150)	
(151)	

Beispiel-Nr.	Struktur
(152)	
(153)	
(154)	
(156)	
(157)	
(158)	
(159)	

Beispiel-Nr.	Struktur
(160)	
(161)	
(162)	
(163)	
(164)	
(165)	
(166)	

Beispiel-Nr.	Struktur
(167)	
(168)	
(169)	
(170)	
(171)	
(172)	

Beispiel-Nr.	Struktur
(173)	
(174)	
(175)	
(176)	
(178)	
(179)	
(180)	

Beispiel-Nr.	Struktur
(181)	
(182)	
(183)	
(184)	
(185)	
(186)	



Beispiel 16Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

---

5 Zusammensetzung:

## 1 Dragéekern enthält:

	Wirksubstanz	75.0 mg
	Calciumphosphat	93.0 mg
	Maisstärke	35.5 mg
10	Polyvinylpyrrolidon	10.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose	15.0 mg
	Magnesiumstearat	1.5 mg
		230.0 mg

15 Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch  
20 ein Sieb mit 1.5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

25 Kerngewicht: 230 mg  
Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs geglänzt.

30

Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 17

**Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz**

---

**Zusammensetzung:**

1	Tablette enthält:	
5	Wirksubstanz	100.0 mg
	Milchzucker	80.0 mg
	Maisstärke	34.0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	4.0 mg
	Magnesiumstearat	2.0 mg
10		220.0 mg

**Herstellungsverfahren:**

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2.0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1.5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

	Tablettengewicht:	220 mg	
20	Durchmesser:	10 mm,	biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

**Beispiel 18****25 Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz**

---

**Zusammensetzung:**

1	Tablette enthält:	
	Wirksubstanz	150.0 mg
30	Milchzucker pulv.	89.0 mg
	Maisstärke	40.0 mg
	Kolloide Kieselsäure	10.0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	10.0 mg
	Magnesiumstearat	1.0 mg

300.0 mg

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer  
5 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1.5  
mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und  
mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden  
Tabletten gepreßt.

10

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 19

15

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Kapsel enthält:

20	Wirkstoff	150.0 mg
	Maisstärke getr.	ca. 180.0 mg
	Milchzucker pulv.	ca. 87.0 mg
	Magnesiumstearat	3.0 mg
	ca.	420.0 mg

25

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0.75 mm-Maschen-  
weite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

30 Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 20

**Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz**

---

**Zusammensetzung:****1 Zäpfchen enthält:**

5	Wirkstoff	150.0 mg
	Polyäthylenglykol 1500	550.0 mg
	Polyäthylenglykol 6000	460.0 mg
	Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	840.0 mg
		2000.0 mg

10

**Herstellung:**

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

**15 Beispiel 21****Suspension mit 50 mg Wirksubstanz**

---

**Zusammensetzung:****20 100 ml Suspension enthalten:**

	Wirkstoff	1.00 g
	Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0.10 g
	p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0.05 g
	p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0.01 g
25	Rohrzucker	10.00 g
	Glycerin	5.00 g
	Sorbitlösung 70%ig	20.00 g
	Aroma	0.30 g
	Wasser dest.ad 100.00 ml	

30

**Herstellung:**

Destilliertes Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der

Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5            5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

### Beispiel 22

Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

---

10

#### Zusammensetzung:

Wirkstoff	10.0	mg
0.01 n Salzsäure s.q.		
Aqua bidest ad	2.0	ml

15

#### Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0.01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

### 20    Beispiel 23

Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

---

#### Zusammensetzung:

25	Wirkstoff	50.0	mg
	0.01 n Salzsäure s.q.		
	Aqua bidest	ad 10.0	ml

#### Herstellung:

30    Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0.01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

### Beispiel 24

**Kapseln zur Pulverinhalation mit 5 mg Wirksubstanz**

---

1 Kapsel enthält:

5	Wirksubstanz	5.0	mg
	Lactose für Inhalationszwecke	15.0	mg
		20.0	mg

Herstellung:

- 10 Die Wirksubstanz wird mit Lactose für Inhalationszwecke gemischt. Die Mischung wird auf einer Kapselmaschine in Kapseln (Gewicht der Leerkapsel ca. 50 mg) abgefüllt.

Kapselgewicht: 70.0 mg

Kapselgröße: 3

15

Beispiel 25

**Inhalationslösung für Handvernebler mit 2.5 mg Wirksubstanz**

---

- 20 1 Hub enthält:

	Wirksubstanz	2.500	mg
	Benzalkoniumchlorid	0.001	mg
	1N-Salzsäure q.s.		
25	Ethanol/Wasser (50/50)	ad	15.000 mg

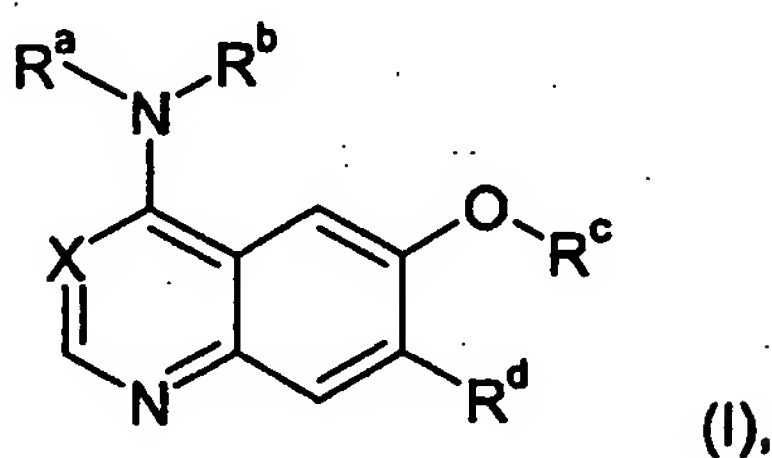
Herstellung:

- Die Wirksubstanz und Benzalkoniumchlorid werden in Ethanol/Wasser (50/50) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit 1N-Salzsäure eingestellt. Die eingestellte Lösung wird
- 30 filtriert und in für den Handvernebler geeignete Behälter (Kartuschen) abgefüllt.

Füllmasse des Behälters: 4.5 g

Patentansprüche

## 1. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



in denen

R<sup>a</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>b</sup> eine Phenyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> substituiert ist, wobei

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>2-3</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-3</sub>-Alkynylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine Heteroaryl-, Heteroaryloxy-, Heteroarylmethyl- oder Heteroarylmethoxygruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe oder

eine Cyano-, Nitro- oder Aminogruppe, und

R<sup>3</sup> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe darstellen,



R<sup>c</sup> eine Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, die jeweils durch eine Gruppe R<sup>4</sup>-N-R<sup>5</sup> substituiert ist, wobei

5

R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

10

eine Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Homopiperidin-1-ylcarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, 4-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Homopiperazin-1-ylcarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine 4-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-homopiperazin-1-ylcarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

15

20

eine Hydroxy-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyloxy-carbonylamino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, Amino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, Aminocarbonylamino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonylamino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonylamino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, Piperidin-1-ylcarbonylamino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>2-4</sub>-alkyl- oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>2-4</sub>-alkylgruppe,

25

30

eine (2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, (2-Oxopiperidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, (3-Oxo-morpholin-4-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, (2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, (2-Oxo-3-C<sub>1-3</sub>-alkyl-imidazolidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, (2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkyl- oder eine (2-Oxo-3-C<sub>1-3</sub>-alkyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkylgruppe,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-, Chlor-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl-, Brom-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl-, Amino-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl-, (Pyrrolidin-1-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl-, (Piperidin-1-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkyl-

sulfonyl-, (Homopiperidin-1-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl-, (Morpholin-4-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl-, (Homomorpholin-4-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl-, (Piperazin-1-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl-, (4-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-piperazin-1-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl-, (Homopiperazin-1-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl- oder eine (4-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-homopiperazin-1-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonylgruppe,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyloxycarbonylgruppe,

eine Formyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl-, Tetrahydrofuranylcabonyl-, Tetrahydropyranylcabonyl-, Amino-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl-, (Homopiperidin-1-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl-, (Homomorpholin-4-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl-, (Piperazin-1-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl-, (4-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-piperazin-1-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl-, (Homopiperazin-1-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl-, (4-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-homopiperazin-1-yl)-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl- oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonylgruppe, oder

eine Cyano-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl-, (C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>2-4</sub>-alkyl)aminocarbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-C<sub>2-4</sub>-alkyl)aminocarbonyl-, Arylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Homopiperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonyl-, Homopiperazin-1-ylcarbonyl-, 4-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-homopiperazin-1-ylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-sulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-ylsulfonyl-, Homopiperidin-1-ylsulfonyl-, Morpholin-4-ylsulfonyl-, Homomorpholin-4-ylsulfonyl-, Piperazin-1-ylsulfonyl-, 4-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-piperazin-1-ylsulfonyl-, Homopiperazin-1-ylsulfonyl- oder eine 4-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-homopiperazin-1-ylsulfonylgruppe darstellen,

eine Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, die jeweils durch eine Gruppe R<sup>6</sup> substituiert ist, wobei

5  $R^6$  eine 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-, 2-Oxopiperidin-1-yl-, 3-Oxo-morpholin-4-yl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-3- $C_{1,3}$ -alkyl-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl- oder eine 2-Oxo-3- $C_{1,3}$ -alkyl-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe darstellt,

eine Azetidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest  $R^5$  substituiert ist, wobei  $R^5$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

10 eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest  $R^5$  substituiert ist, wobei  $R^5$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest  $R^5$  substituiert ist, wobei  $R^5$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

15 eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest  $R^5$  substituiert ist, wobei  $R^5$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

20 oder eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe,

$R^d$  ein Wasserstoffatom oder ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Hydroxygruppe,

25 eine  $C_{1,4}$ -Alkyloxygruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methoxygruppe,

30 eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyloxygruppe,

eine  $C_{2,4}$ -Alkyloxygruppe, die durch einen Rest  $R^6$  oder  $R^7$  substituiert ist, wobei

$R^6$  wie vorstehend erwähnt definiert ist und

5  $R^7$  eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkyloxy-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyloxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Piperazin-1-yl-, 4- $C_{1-3}$ -Alkyl-piperazin-1-yl-, Homopiperazin-1-yl- oder  $C_{1-3}$ -Alkyl-homopiperazin-1-ylgruppe, oder

10 eine Formylamino-,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonylamino-,  $C_{1-3}$ -Alkyloxy- $C_{1-3}$ -alkyl-carbonylamino-,  $C_{1-4}$ -Alkyloxycarbonylamino-, Aminocarbonylamino-,  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)aminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-, Piperidin-1-ylcarbonylamino-, Piperazin-1-ylcarbonylamino-, 4- $C_{1-3}$ -Alkyl-piperazin-1-ylcarbonylamino- Morpholin-4-ylcarbonylamino- oder eine  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonylamino-Gruppe darstellt,

15 eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkyloxy- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-4}$ -alkyloxygruppe,

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy- oder Tetrahydropyran-4-yloxy-  
gruppe,

20 eine Tetrahydrofuranyl- $C_{1-4}$ -alkyloxy- oder Tetrahydropyranyl- $C_{1-4}$ -alkyloxygruppe,

eine  $C_{1-4}$ -Alkoxygruppe, die durch eine in 1-Stellung durch den Rest  $R^8$  substituierte Pyrrolidiny-, Piperidiny- oder Homopiperidinygruppe substituiert ist, wobei

25  $R^8$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe darstellt,

oder eine  $C_{1-4}$ -Alkoxygruppe, die durch eine in 4-Stellung durch den Rest  $R^8$  substituierte Morpholinygruppe substituiert ist, wobei  $R^8$  wie vorstehend erwähnt  
30 definiert ist, und

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom bedeuten,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen jeweils eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die durch  $R^9$  mono- oder disubstituiert ist, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

- 5  $R^9$  ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Difluor-methoxy-, Trifluormethoxy- oder Cyanogruppe darstellt,

- 10 unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Hetero-arylgruppen eine Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe zu verstehen ist, wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen jeweils durch den Rest  $R^9$  mono- oder disubstituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und  $R^9$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

- 15 die vorstehend erwähnten Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinylgruppen jeweils durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein können, und

- 20 soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen gerad-kettig oder verzweigt sein können,

mit der Maßgabe, daß die Verbindung 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin ausgeschlossen ist,

- 25 deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

$R^a$  ein Wasserstoffatom,

30

$R^b$  eine durch die Reste  $R^1$  bis  $R^3$  substituierte Phenylgruppe, wobei

$R^1$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Ethinylgruppe,

eine Phenyloxy- oder Phenylmethoxygruppe, wobei der Phenylteil der vorstehend erwähnten Gruppen gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Chloratom substituiert ist, oder

eine Pyridyloxy- oder Pyridinylmethoxygruppe, wobei der Pyridinylteil der vorstehend erwähnten Gruppen gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert ist,

$R^2$  ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom oder eine Methylgruppe und

$R^3$  ein Wasserstoffatom darstellen,

$R^c$  eine Cyclopentylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Gruppe  $R^4$ -N- $R^5$  substituiert ist, wobei

$R^4$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe und

$R^5$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

eine Aminocarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)aminocarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, 4- $C_{1-3}$ -Alkyl-piperazin-1-ylcarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,

eine Hydroxy- $C_{2-4}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyloxy- $C_{2-4}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkyloxy-carbonylamino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Amino- $C_{2-4}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino- $C_{2-4}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylcarbonylamino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Aminocarbonylamino- $C_{2-4}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonylamino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino-carbonylamino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Morpholin-4-ylcarbonylamino- $C_{2-4}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl- $C_{2-4}$ -alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonylamino- $C_{2-4}$ -alkylgruppe,



eine (2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, (2-Oxopiperidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, (3-Oxo-morpholin-4-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, (2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, (2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, (2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkyl- oder (2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkylgruppe,

5

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, Chlor-C<sub>2-4</sub>-alkylsulfonyl-, Brom-C<sub>2-4</sub>-alkylsulfonyl-, Amino-C<sub>2-4</sub>-alkylsulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>2-4</sub>-alkylsulfonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>2-4</sub>-alkylsulfonyl-, (Pyrrolidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkylsulfonyl-, (Piperidin-1-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkylsulfonyl- oder (Morpholin-4-yl)-C<sub>2-4</sub>-alkylsulfonylgruppe,

10

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyloxycarbonylgruppe,

15

eine Formyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-, Tetrahydrofuranylcabonyl-, Tetrahydropyranylcabonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-, 4-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl- oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylgruppe, oder

20

eine Cyano-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl-, (C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>2-4</sub>-alkyl)aminocarbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>2-4</sub>-alkyl)aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-morpholin-4-ylcarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)morpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-piperazin-1-ylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-sulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-ylsulfonyl- oder eine Morpholin-4-ylsulfonylgruppe darstellen,

30

eine Cyclopentylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Gruppe R<sup>6</sup> substituiert ist, wobei



$R^6$  eine 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-, 2-Oxopiperidin-1-yl-, 3-Oxo-morpholin-4-yl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-hexahydro-pyrimidin-1-yl- oder eine 2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe darstellt,

5 eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe  $R^4$ -N- $R^5$  substituiert ist, wobei  $R^4$  und  $R^5$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe  $R^6$  substituiert ist, wobei  $R^6$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

10

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest  $R^5$  substituiert ist, wobei  $R^5$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

15

eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest  $R^5$  substituiert ist, wobei  $R^5$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest  $R^5$  substituiert ist, wobei  $R^5$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

20

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe,

$R^d$  ein Wasserstoffatom,

eine  $C_{1-3}$ -Alkyloxygruppe,

25

eine Methoxygruppe, die durch ein bis drei Fluoratome substituiert ist,

eine Ethyloxygruppe, die in 2-Stellung durch einen Rest  $R^6$  oder  $R^7$  substituiert ist, wobei  $R^6$  wie vorstehend erwähnt definiert ist und

30

$R^7$  eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkyloxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo-

[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Piperazin-1-yl- oder eine 4-C<sub>1,3</sub>-Alkyl-piperazin-1-ylgruppe, oder

eine Formylamino-, C<sub>1,4</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1,3</sub>-Alkyloxy-C<sub>1,3</sub>-alkyl-carbonylamino-, C<sub>1,4</sub>-Alkyloxycarbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C<sub>1,3</sub>-Alkylaminocarbonylamino-, Di-(C<sub>1,3</sub>-alkyl)aminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-, Piperidin-1-ylcarbonylamino-, Piperazin-1-ylcarbonylamino-, 4-C<sub>1,3</sub>-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonylamino- Morpholin-4-ylcarbonylamino- oder eine C<sub>1,4</sub>-Alkylsulfonylamino-Gruppe darstellt,

eine Propyloxygruppe, die in 3-Stellung durch einen Rest R<sup>6</sup> oder R<sup>7</sup> substituiert ist, wobei R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind, oder

eine Butyloxygruppe, die in 4-Stellung durch einen Rest R<sup>6</sup> oder R<sup>7</sup> substituiert ist, wobei R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind, und

X ein Stickstoffatom bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 1, in denen

R<sup>a</sup> ein Wasserstoffatom,

R<sup>b</sup> eine 3-Ethynylphenyl-, 3-Bromphenyl-, 3,4-Difluorphenyl- oder 3-Chlor-4-fluor-phenylgruppe,

eine 3-Chlor-4-benzyloxy-phenyl-, 3-Chlor-4-[(3-fluor-benzyl)oxy]-phenyl-, 4-(Pyridin-3-yloxy)-phenyl-, 4-[(6-Methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl-, 3-Methyl-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl-, 3-Methyl-4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl-, 3-Chlor-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl- oder 3-Chlor-4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl-Gruppe,

R<sup>c</sup> eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe R<sup>4</sup>-N-R<sup>5</sup> substituiert ist, wobei

5 R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe und

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Aminocarbonylmethyl-, Methylamino-  
carbonylmethyl-, Dimethylaminocarbonylmethyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl-,  
Piperidin-1-ylcarbonylmethyl-, Piperazin-1-ylcarbonylmethyl-, 4-Methylpiperazin-  
10 1-ylcarbonylmethyl-, Morpholin-4-ylcarbonylmethyl-, 2-(Morpholin-4-yl-  
carbonyl)ethyl- oder 3-(Morpholin-4-yl-carbonyl)propylgruppe,

eine Ethyl-, Propyl-, 2-Hydroxyethyl-, 3-Hydroxypropyl-, 2-Methoxyethyl-, 3-  
Methoxypropyl-, 2-(Butyloxycarbonylamino)-ethyl-, 2-Aminoethyl-, 3-  
15 Aminopropyl-, 2-(Acetylamino)ethyl-, 3-(Acetylamino)propyl-, 2-  
(Ethylcarbonylamino)ethyl-, 3-(Ethylcarbonylamino)propyl-, 2-  
(Propylcarbonylamino)ethyl-, 3-(Propylcarbonylamino)propyl-, 2-  
(Ethylaminocarbonylamino)ethyl-, 3-(Ethylaminocarbonylamino)propyl-, 2-  
(Dimethylaminocarbonylamino)ethyl-, 3-(Dimethylaminocarbonylamino)propyl-, 2-  
20 (Morpholin-4-ylcarbonylamino)ethyl-, 3-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)propyl-, 2-  
(Methylsulfonyl)ethyl-, 3-(Methylsulfonyl)propyl-, 2-(Methylsulfonylamino)ethyl-  
oder eine 3-(Methylsulfonylamino)propylgruppe,

eine 2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)ethyl-, 2-(2-Oxopiperidin-1-yl)ethyl-, 2-(3-Oxo-  
25 morpholin-4-yl)ethyl-, 2-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)ethyl-, 2-(2-Oxo-3-methyl-  
imidazolidin-1-yl)ethyl-, 2-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)ethyl- oder eine 2-(2-  
Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)ethylgruppe,

eine 3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)propyl-, 3-(2-Oxopiperidin-1-yl)propyl-, 3-(3-Oxo-  
30 morpholin-4-yl)propyl-, 3-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)propyl-, 3-(2-Oxo-3-methyl-  
imidazolidin-1-yl)propyl-, 3-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)propyl- oder eine 3-  
(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)propylgruppe,

eine Methylsulfonyl-, Ethylsulfonyl-, 3-Chlorpropylsulfonyl-, 2-(Morpholin-4-yl)-ethylsulfonyl- oder eine 3-(Morpholin-4-yl)-propylsulfonylgruppe,

eine Propyloxycarbonyl- oder Butyloxycarbonylgruppe,

5

eine Formyl-, Acetyl-, Ethylcarbonyl-, Propylcarbonyl-, Methoxyacetyl-, (2-Methoxyethyl)carbonyl-, (3-Methoxypropyl)carbonyl-, Tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl-, Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl-, Aminoacetyl-, Methylaminoacetyl-, Dimethylaminoacetyl-, Morpholin-4-ylacetyl-, [2-(Morpholin-4-yl)ethyl]carbonyl-, [3-(Morpholin-4-yl)propyl]carbonyl- oder eine Methylsulfonylacetylgruppe,

10

eine Cyano-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Propylaminocarbonyl-, (2-Methoxyethyl)aminocarbonyl-, N-Methyl-N-(2-methoxyethyl)-aminocarbonyl-, (3-Methoxypropyl)aminocarbonyl-, N-Methyl-N-(3-methoxypropyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Methylmorpholin-4-ylcarbonyl-, 2,6-Dimethylmorpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl- oder eine Morpholin-4-ylsulfonylgruppe darstellen,

15

20

25

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe R<sup>6</sup> substituiert ist, wobei

R<sup>6</sup> eine 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-, 2-Oxopiperidin-1-yl-, 3-Oxo-morpholin-4-yl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl- oder eine 2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe darstellt,

30

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R<sup>5</sup> substituiert ist, wobei R<sup>5</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R<sup>5</sup> substituiert ist, wobei

R<sup>5</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R<sup>5</sup> substituiert ist, wobei R<sup>5</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

5

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe,

R<sup>d</sup> ein Wasserstoffatom,

10 

eine Methoxy-, Difluormethoxy- oder Ethyloxygruppe,

eine Ethyloxygruppe, die in 2-Stellung durch einen Rest R<sup>6</sup> oder R<sup>7</sup> substituiert ist, wobei R<sup>6</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist und

15

R<sup>7</sup> eine Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Amino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methylpiperazin-1-yl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylgruppe, oder

20

eine Acetylamino-, Ethylcarbonylamino-, Propylcarbonylamino-, Butylcarbonylamino-, Methoxyacetylamino-, Butyloxycarbonylamino-, Ethylaminocarbonylamino-, Dimethylaminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-, Piperidin-1-ylcarbonylamino-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-,  
25 Methylsulfonylamino-, Ethylsulfonylamino- oder Butylsulfonylamino-Gruppe darstellt,

30

eine Propyloxygruppe, die in 3-Stellung durch einen Rest R<sup>6</sup> oder R<sup>7</sup> substituiert ist, wobei R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind, oder

eine Butyloxygruppe, die in 4-Stellung durch einen Rest R<sup>6</sup> oder R<sup>7</sup> substituiert ist, wobei R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind, und

X ein Stickstoffatom bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

5 deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

$R^a$  ein Wasserstoffatom,

10

$R^b$  eine 3-Bromphenyl-, 3,4-Difluorphenyl-, 3-Chlor-4-fluor-phenyl- oder eine 3-Ethynylphenylgruppe, oder

15

eine 3-Chlor-4-benzyloxy-phenyl-, 3-Chlor-4-[(3-fluorbenzyl)oxy]-phenyl-, 4-(Pyridin-3-yloxy)-phenyl-, 4-[(6-Methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl-, 3-Methyl-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl-, 3-Methyl-4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl-, 3-Chlor-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl- oder 3-Chlor-4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl-Gruppe,

20

$R^c$  eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, Acetylamino-, tert.-Butyloxycarbonylamino- oder Methylsulfonylamino-Gruppe substituiert ist,

25

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Amino-, Methylamino-, Ethylamino-, Dimethylamino-, Aminocarbonylmethylamino-, Methylaminocarbonylmethylamino-, Dimethylaminocarbonylmethylamino-, Morpholin-4-ylcarbonylmethylamino-, [3-(Morpholin-4-ylcarbonyl)propyl]amino-, [2-(Methylsulfonyl)ethyl]amino-, [3-(Methylsulfonyl)propyl]amino- oder [2-(Methylsulfonylamino)ethyl]amino-Gruppe substituiert ist,

30

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine [2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)ethyl]amino-, [2-(2-Oxopiperidin-1-yl)ethyl]amino-, [2-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)ethyl]amino-, [2-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)ethyl]amino-, [2-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)ethyl]amino- oder [2-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)ethyl]amino-Gruppe substituiert ist,



eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine [3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)propyl]amino-, [3-(2-Oxopiperidin-1-yl)propyl]amino-, [3-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)propyl]amino-, [3-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)propyl]amino-, [3-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)propyl]amino- oder [3-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)propyl]amino-Gruppe substituiert ist,

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Acetylamino-, N-(Acetyl)-methylamino-, Aminomethylcarbonylamino-, Methylaminomethylcarbonylamino-, Dimethylaminomethylcarbonylamino-, Morpholin-4-ylmethylcarbonylamino-, Methoxyacetylamino-, N-(Methoxyacetyl)-methylamino-, Tetrahydropyran-4-ylcarbonylamino-, N-(Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl)-methylamino-, tert.-Butyloxycarbonylamino-, N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-methylamino-, Aminocarbonylamino-, Methylaminocarbonylamino-, N-(Ethylaminocarbonyl)-methylamino-, Dimethylaminocarbonylamino-, N-(Dimethylaminocarbonyl)-methylamino-, N-(Piperidin-1-ylcarbonyl)-methylamino-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-, N-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-methylamino- oder N-(4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl)-methylamino-Gruppe substituiert ist,

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-, 2-Oxopiperidin-1-yl-, 3-Oxo-morpholin-4-yl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl- oder eine 2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl-Gruppe substituiert ist,

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Methylsulfonylamino-, N-(Methylsulfonyl)-methylamino-, Ethylsulfonylamino-, N-(Ethylsulfonyl)-methylamino-, Dimethylaminosulfonylamino-, N-(Dimethylaminosulfonyl)-methylamino-, Morpholin-4-ylsulfonylamino-, N-(Morpholin-4-ylsulfonyl)-methylamino-, 3-Chlorpropylsulfonylamino-, [2-(Morpholin-4-yl)-ethyl]sulfonylamino- oder [3-(Morpholin-4-yl)-propyl]sulfonylamino-gruppe substituiert ist,

30

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe,



eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, Acetyl-, Methoxyacetyl-, tert.-Butyloxycarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

5 eine Piperidin-3-ylgruppe,

eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, Acetyl-, Methoxyacetyl-, tert.-Butyloxycarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

10

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, 2-Hydroxyethyl-, 2-Methoxyethyl-, 3-Methoxypropyl-, 2-(Methylsulfonyl)-ethyl-, 3-(Methylsulfonyl)-propyl-, 2-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-ethyl-, 2-Aminoethyl-, 2-(Acetylamino)-ethyl-, 2-(Ethylcarbonylamino)-ethyl-, 2-(Propylcarbonylamino)-ethyl-,  
15 2-(Ethylaminocarbonylamino)-ethyl-, 2-(Dimethylaminocarbonylamino)-ethyl-, 2-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)-ethyl-, 3-(Acetylamino)-propyl-, 3-(Ethylcarbonylamino)-propyl-, 3-(Propylcarbonylamino)-propyl-, 3-(Ethylaminocarbonylamino)-propyl-, 3-(Dimethylaminocarbonylamino)-propyl-, 3-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)-propyl-, 2-(Methylsulfonylamino)-ethyl-, 3-(Methylsulfonylamino)-propyl-, (Aminocarbonyl)methyl-,  
20 (Methylaminocarbonyl)methyl-, (Dimethylaminocarbonyl)methyl-, (Pyrrolidin-1-ylcarbonyl)methyl-, (Morpholin-4-ylcarbonyl)methyl-, 2-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-ethyl- oder 3-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-propyl-Gruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine 2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-ethyl-, 2-  
25 (2-Oxopiperidin-1-yl)-ethyl-, 2-(3-Oxomorpholin-4-yl)-ethyl-, 2-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-ethyl-, 2-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-ethyl-, 2-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyl- oder 2-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyl-Gruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine 3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl-,  
30 3-(2-Oxopiperidin-1-yl)-propyl-, 3-(3-Oxomorpholin-4-yl)-propyl-, 3-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-propyl-, 3-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-propyl-, 3-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-propyl- oder 3-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-propyl-Gruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Formyl-, Acetyl-, Methoxyacetyl-, (2-Methoxyethyl)carbonyl-, (3-Methoxypropyl)carbonyl-, Methylsulfonylacetyl-, Aminoacetyl-, Methylaminoacetyl-, (Dimethylamino)acetyl-, (Morpholin-4-yl)acetyl-, [2-(Morpholin-4-yl)-ethyl]carbonyl-, [3-(Morpholin-4-yl)-propyl]carbonyl-, Tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl- oder Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Cyano-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, (2-Methoxyethyl)aminocarbonyl-, N-Methyl-N-(2-methoxyethyl)-aminocarbonyl-, (3-Methoxypropyl)aminocarbonyl-, N-Methyl-N-(3-methoxypropyl)-aminocarbonyl-, Isopropylaminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Methylmorpholin-4-ylcarbonyl-, 2,6-Dimethylmorpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl-, Isopropoxyloxycarbonyl- oder tert.-Butyloxycarbonyl-Gruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methylsulfonyl-, Ethylsulfonyl-, [2-(Morpholin-4-yl)-ethyl]sulfonyl-, [3-(Morpholin-4-yl)-propyl]sulfonyl-, Aminosulfonyl-, Methylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl- oder Morpholin-4-ylsulfonylgruppe substituiert ist, oder

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe,

R<sup>d</sup> ein Wasserstoffatom,

eine Methoxy-, Difluormethoxy- oder Ethyloxygruppe,

eine 2-(Morpholin-4-yl)ethyloxy-, 3-(Morpholin-4-yl)propyloxy- oder 4-(Morpholin-4-yl)butyloxygruppe,

eine 3-(Dimethylamino)propyloxy-, 3-(Diethylamino)propyloxy-, 3-[Bis-(2-methoxyethyl)-amino]propyloxy-, 3-(Piperazin-1-yl)propyloxy-, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propyloxy- oder 3-(4-Ethylpiperazin-1-yl)propyloxy-Gruppe

eine 3-(Homomorpholin-4-yl)-propyloxy-, 3-(2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-propyloxy-, 3-(3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-propyloxy- oder 3-(8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-propyloxy-Gruppe,

5

eine 2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-ethyloxy-, 2-(2-Oxopiperidin-1-yl)-ethyloxy-, 2-(3-Oxomorpholin-4-yl)-ethyloxy-, 2-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-ethyloxy-, 2-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-ethyloxy-, 2-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyloxy- oder 2-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyloxy-Gruppe,

10

eine 3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyloxy-, 3-(2-Oxopiperidin-1-yl)-propyloxy-, 3-(3-Oxomorpholin-4-yl)-propyloxy-, 3-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-propyloxy-, 3-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-propyloxy-, 3-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-propyloxy- oder 3-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-propyloxy-Gruppe,

15

eine 2-(Methoxy)-ethyloxy-, 2-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Amino)-ethyloxy-, 2-(Acetylamino)-ethyloxy-, 2-(Ethylcarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Propylcarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Isobutylcarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Methoxyacetylamino)-ethyloxy-, 2-(Ethylaminocarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Dimethylaminocarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Piperidin-1-ylcarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Methylsulfonylamino)-ethyloxygruppe, 2-(Ethylsulfonylamino)-ethyloxy- oder 2-(Butylsulfonylamino)-ethyloxy-Gruppe, oder

20

25 eine 3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-propyloxy-, 3-(Amino)-propyloxy-, 3-(Acetylamino)-propyloxy- oder 3-(Methylsulfonylamino)-propyloxy-Gruppe,

und

30 X ein Stickstoffatom bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R<sup>a</sup> ein Wasserstoffatom,

R<sup>b</sup> eine 3-Chlor-4-fluor-phenylgruppe oder eine 3-Ethynylphenylgruppe,

5

R<sup>c</sup> eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, Acetylamino-, tert.-Butyloxycarbonylamino- oder Methylsulfonylamino-Gruppe substituiert ist,

10 eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Acetylamino-, N-(Acetyl)-methylamino-, Methoxyacetylamino-, N-(Methoxyacetyl)-methylamino-, Tetrahydropyran-4-ylcarbonylamino-, N-(Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl)-methylamino-, tert.-Butyloxycarbonylamino-, N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-methylamino-, N-(Ethylaminocarbonyl)-methylamino-, Dimethylaminocarbonylamino-, N-(Dimethylaminocarbonyl)-methylamino-, N-(Piperidin-1-ylcarbonyl)-methylamino-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-, N-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-methylamino-, N-(4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl)-methylamino-, Methylsulfonylamino-, N-(Methylsulfonyl)-methylamino-, Ethylsulfonylamino-, N-(Ethylsulfonyl)-methylamino-, Dimethylaminosulfonylamino-, N-(Dimethylaminosulfonyl)-methylamino-, Morpholin-4-ylsulfonylamino-, N-(Morpholin-4-ylsulfonyl)-methylamino-, 3-Chlorpropylsulfonylamino- oder [3-(Morpholin-4-yl)-propyl]sulfonylamino-Gruppe substituiert ist,

15

20

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe,

25 eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine tert.-Butyloxycarbonyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

eine Piperidin-3-ylgruppe,

30 eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine tert.-Butyloxycarbonyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, (Aminocarbonyl)methyl-,  
(Dimethylaminocarbonyl)methyl-, (Morpholin-4-ylcarbonyl)methyl-, 2-(tert.-  
Butyloxycarbonylamino)ethyl-, 2-Aminoethyl-, 2-(Acetylamino)ethyl-, 2-  
(Methylsulfonylamino)ethyl-, Cyano-, Acetyl-, Methoxyacetyl-, (Dimethylamino)acetyl-,  
5 (Morpholin-4-yl)acetyl-, Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-,  
Isopropylaminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-,  
Diethylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-  
ylcarbonyl-, 2-Methylmorpholin-4-ylcarbonyl-, 2,6-Dimethylmorpholin-4-ylcarbonyl-,  
Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl-, Isopropylloxycarbonyl-,  
10 tert.-Butyloxycarbonyl-, Methylsulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl- oder Morpholin-4-  
ylsulfonylgruppe substituiert ist, oder

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe,

15 R<sup>d</sup> ein Wasserstoffatom,

eine Methoxy- oder Ethyloxygruppe,

eine 2-(Morpholin-4-yl)ethyloxy-, 3-(Morpholin-4-yl)propyloxy- oder 4-(Morpholin-4-  
20 yl)butyloxygruppe,

eine 2-(3-Methyl-2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyloxygruppe,

eine 2-(Methoxy)-ethyloxy-, 2-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-ethyloxy-, 2-Amino-  
25 ethyloxy-, 2-(Acetylamino)-ethyloxy- oder 2-(Methylsulfonylamino)-ethyloxygruppe oder

eine 3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-propyloxy-, 3-Amino-propyloxy-, 3-(Acetylamino)-  
propyloxy- oder 3-(Methylsulfonylamino)-propyloxygruppe,

30 und

X ein Stickstoffatom bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

## 6. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- 5 (a) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (b) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 10 (c) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (d) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 15 (e) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (f) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 20 (g) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (h) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-[[3-(morpholin-4-yl)-propyl]sulfonyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 25 (i) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 30 (k) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-[[3-(morpholin-4-yl)-propyl]sulfonyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (l) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,



- (m) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yl-oxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (n) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yl-oxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (o) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (p) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-piperidin-4-yl-oxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (q) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (r) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (s) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (t) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (u) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-ethoxy)-chinazolin,
- (v) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methansulfonylamino-ethoxy)-chinazolin und
- (w) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,

sowie deren Salze.



7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

5 8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

10 9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von benignen oder malignen Tumoren, zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge sowie zur Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase geeignet ist.

15

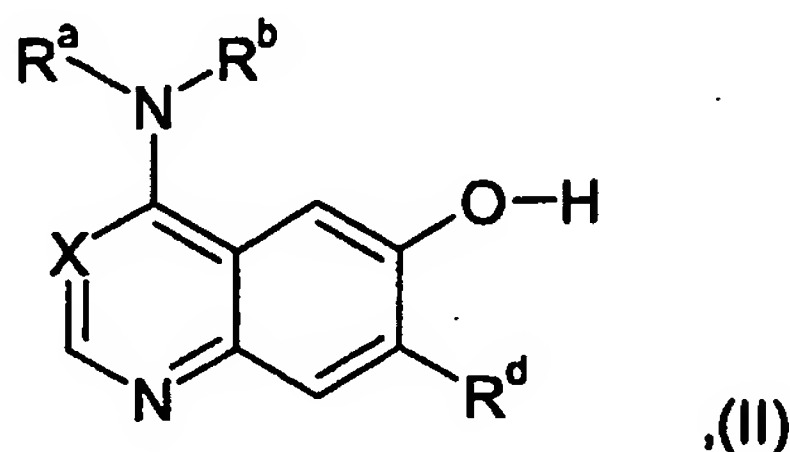
10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nicht-chemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

20

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

25



in der

$R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^d$  und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



5

in der

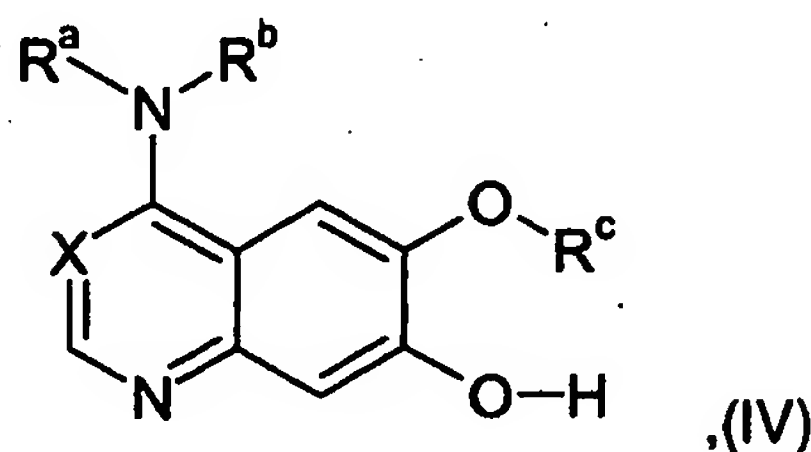
$R^c$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist und  $Z^1$  eine Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird, oder

10

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R^d$  eine der in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten, gegebenenfalls substituierten Alkyloxygruppen darstellt,

eine Verbindung der allgemeinen Formel

15



in der  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert, sind mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

20



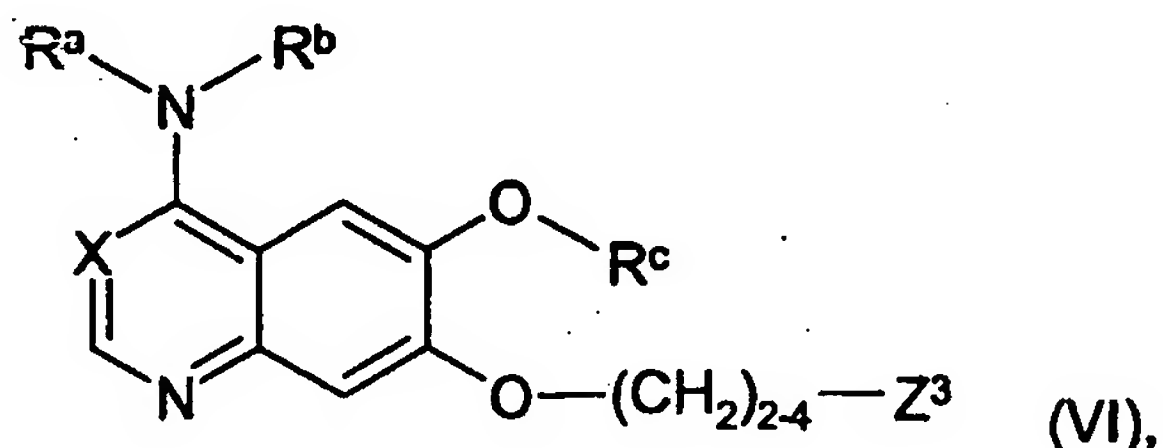
in der  $R^d$  eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methylgruppe, eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethylgruppe, eine durch einen Rest  $R^6$  oder  $R^7$  substituiert  $C_{2-4}$ -Alkylgruppe, wobei  $R^6$  und  $R^7$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, die durch eine in 1-Stellung durch den Rest  $R^8$  substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Homopiperidinylgruppe substituiert ist, oder eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, die durch eine in 4-Stellung durch den Rest  $R^8$  substituierte Morpholinylgruppe substituiert ist, wobei  $R^8$  jeweils wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist, und

30

$Z^2$  eine Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

- c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R^d$  eine der in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Alkyloxygruppen darstellt, die durch eine gegebenenfalls substituierte Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe oder durch eine gegebenenfalls substituierte, über ein Iminostickstoffatom gebundene heterocyclischen Gruppe substituiert ist,

- 10 miteinander Verbindung der allgemeinen Formel



- 15 in der  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und  $Z^3$  eine Austrittsgruppe darstellt, mit

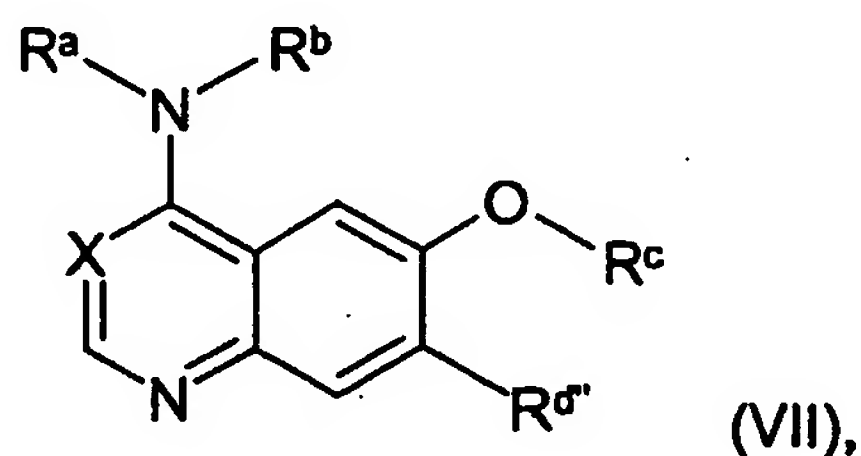
Ammoniak, einem entsprechenden, gegebenenfalls substituierten Alkylamin, Dialkylamin oder einer Iminoverbindung oder deren geeigneten Salzen oder Derivaten umgesetzt wird oder

20

- d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R^d$  eine Hydroxygruppe darstellt,

ein Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel

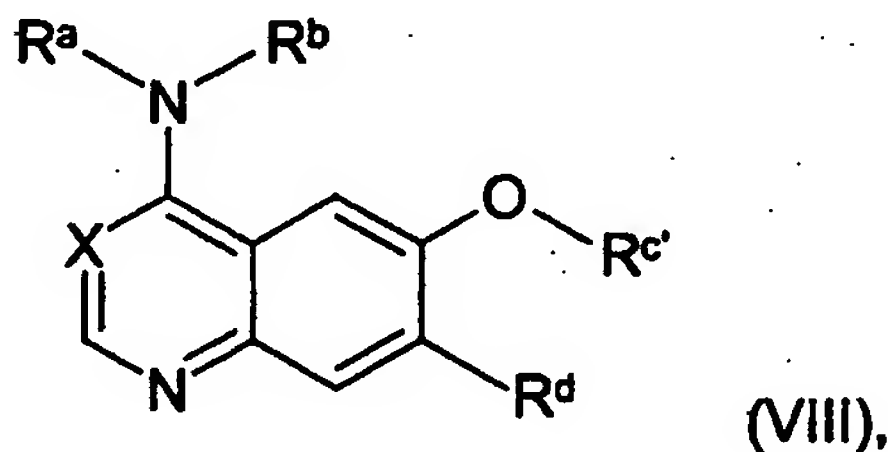
25



in der  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  und  $X$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und  $R^d$  eine in eine Hydroxygruppe überführbare Gruppe darstellt, abgespalten wird oder

- e). zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R^c$  eine  $-NH-$  Gruppe enthält,

ein Schutzrest von einer Verbindung der allgemeinen Formel

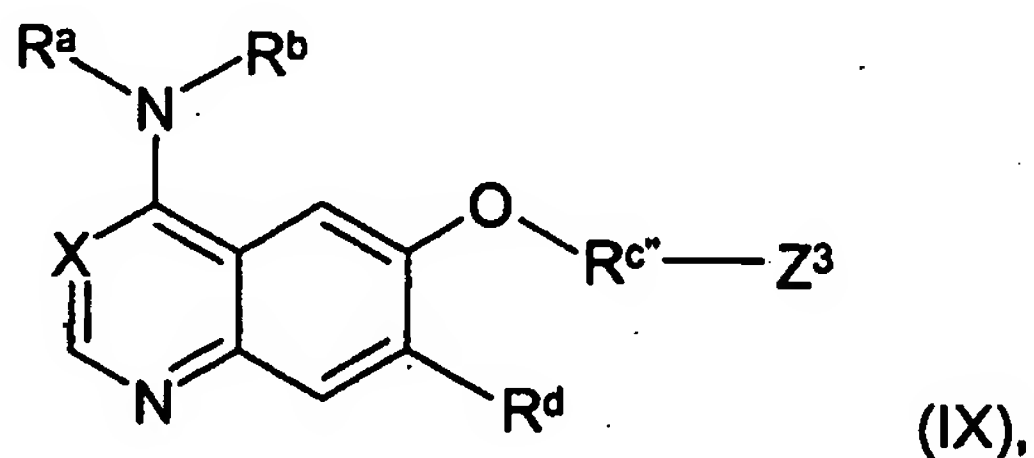


- 10 in der  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^d$  und  $X$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und  $R^c$  mit der Maßgabe die in den Ansprüchen 1 bis 6 für  $R^c$  erwähnten Bedeutungen besitzt, daß  $R^c$  ein geschütztes Stickstoffatom enthält, abgespalten wird oder

- f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R^c$  eine durch eine gegebenenfalls substituierte Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe oder durch eine über ein Stickstoffatom gebundene, gegebenenfalls substituierte heterocyclische Gruppe substituierte Alkylgruppe enthält,

ein Verbindung der allgemeinen Formel

20



- in der  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^d$  und  $X$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind,  $Z^3$  eine Austrittsgruppe darstellt und  $R^{c''}$  mit der Maßgabe, daß ein an ein aliphatisches Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch die Gruppe  $Z^3$  ersetzt ist, die für  $R^c$  in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt Bedeutungen besitzt,
- 25

mit Ammoniak, einem entsprechenden, gegebenenfalls substituierten Alkylamin, Dialkylamin oder einer Iminoverbindung oder deren geeigneten Salzen oder Derivaten umgesetzt wird und

5 gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, mittels Acylierung, Cyanierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl-, Cyano- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

10 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Chlor-  
15 C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl- oder eine Brom-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonylgruppe enthält, mittels Umsetzung mit einem Amin in eine entsprechende Amino-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonylverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine tert.-  
20 Butyloxycarbonylamino-, N-Alkyl-N-(tert.-butyloxycarbonyl)amino- oder eine N-tert.-Butyloxycarbonyliminogruppe enthält, mittels Behandlung mit einer Säure in eine entsprechende Amino-, Alkylamino- oder Iminoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, und/oder

25 erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

30

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, übergeführt wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/03062

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/517 C07D239/94 C07D405/12 C07D401/12 C07D413/12  
C07D403/12 C07D498/08 C07D491/08 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 18372 A (SOLCA FLAVIO ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); HIMMELSBACH FRANK) 7 March 2002 (2002-03-07) page 31; example I page 34; example III page 45 -page 56; examples claims	1-11
X	WO 02 18351 A (SOLCA FLAVIO ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); HIMMELSBACH FRANK) 7 March 2002 (2002-03-07) page 28; example I page 49 -page 68; examples claims	1-11
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 May 2003

Date of mailing of the international search report

06/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Kollmannsberger, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/03062

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 00 55141 A (METZ THOMAS ; SOLCA FLAVIO (AT); BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE);) 21 September 2000 (2000-09-21) examples claims</p> <p>-----</p>	1-11



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03062

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0218372	A	07-03-2002	DE	10042059 A1	07-03-2002
			AU	9548101 A	13-03-2002
			WO	0218372 A1	07-03-2002
			US	2002049197 A1	25-04-2002
WO 0218351	A	07-03-2002	DE	10042058 A1	07-03-2002
			AU	8769401 A	13-03-2002
			WO	0218351 A1	07-03-2002
			NO	20030870 A	25-02-2003
			US	2002082271 A1	27-06-2002
WO 0055141	A	21-09-2000	DE	19911509 A1	21-09-2000
			AU	3166700 A	04-10-2000
			BG	105893 A	31-05-2002
			BR	0009076 A	26-12-2001
			CA	2368059 A1	21-09-2000
			CN	1343201 T	03-04-2002
			CZ	20013326 A3	12-12-2001
			EE	200100484 A	16-12-2002
			WO	0055141 A1	21-09-2000
			EP	1163227 A1	19-12-2001
			HU	0201832 A2	28-12-2002
			JP	2002539199 T	19-11-2002
			NO	20014487 A	14-09-2001
			PL	350522 A1	16-12-2002
			SK	13032001 A3	04-06-2002
			TR	200102782 T2	22-04-2002
			US	2002177601 A1	28-11-2002

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/03062

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/517 C07D239/94 C07D405/12 C07D401/12 C07D413/12  
C07D403/12 C07D498/08 C07D491/08 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02 18372 A (SOLCA FLAVIO ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); HIMMELSBACH FRANK) 7. März 2002 (2002-03-07) Seite 31; Beispiel I Seite 34; Beispiel III Seite 45 -Seite 56; Beispiele Ansprüche	1-11
X	WO 02 18351 A (SOLCA FLAVIO ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); HIMMELSBACH FRANK) 7. März 2002 (2002-03-07) Seite 28; Beispiel I Seite 49 -Seite 68; Beispiele Ansprüche	1-11
	---	
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30. Mai 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

06/06/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kollmannsberger, M.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/03062

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>WO 00 55141 A (METZ THOMAS ; SOLCA FLAVIO (AT); BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE);)</p> <p>21. September 2000 (2000-09-21)</p> <p>Beispiele</p> <p>Ansprüche</p>	1-11

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/03062

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0218372 A	07-03-2002	DE 10042059 A1	07-03-2002
		AU 9548101 A	13-03-2002
		WO 0218372 A1	07-03-2002
		US 2002049197 A1	25-04-2002
WO 0218351 A	07-03-2002	DE 10042058 A1	07-03-2002
		AU 8769401 A	13-03-2002
		WO 0218351 A1	07-03-2002
		NO 20030870 A	25-02-2003
		US 2002082271 A1	27-06-2002
WO 0055141 A	21-09-2000	DE 19911509 A1	21-09-2000
		AU 3166700 A	04-10-2000
		BG 105893 A	31-05-2002
		BR 0009076 A	26-12-2001
		CA 2368059 A1	21-09-2000
		CN 1343201 T	03-04-2002
		CZ 20013326 A3	12-12-2001
		EE 200100484 A	16-12-2002
		WO 0055141 A1	21-09-2000
		EP 1163227 A1	19-12-2001
		HU 0201832 A2	28-12-2002
		JP 2002539199 T	19-11-2002
		NO 20014487 A	14-09-2001
		PL 350522 A1	16-12-2002
		SK 13032001 A3	04-06-2002
		TR 200102782 T2	22-04-2002
		US 2002177601 A1	28-11-2002

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**